

Een fase 1b-onderzoek met dosisverhoging en dosisuitbreiding ter beoordeling van de veiligheid, farmacokinetiek en antitumoractiviteit van furmonertinib bij patiënten met gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker met activerende EGFR- of HER2-mutaties

Gepubliceerd: 19-12-2022 Laatste bijgewerkt: 27-12-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508349-42-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling fase 1 Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid, het bepalen van de uitbreidingsdosis en het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53437

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een onderzoek van furmonertinib bij patiënten met NSCLC

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

patiënten met gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met activerende EGFR- of HER2-mutaties/ longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ArriVent BioPharma, Inc.

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Furmonertinib, NSCLC, open label, Phase 1b

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt fase 1

- Incidentie en ernst van bijwerkingen waaronder DLT's, met ernst bepaald volgens de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versie 5.0 (NCI CTCAE v5.0)

Primaire eindpunten fase 2

- Alleen fase 2, cohort 1, 2 en 3: Bevestigde ORR, gedefinieerd als het percentage patiënten met een bevestigde CR of PR ten opzichte van het totale aantal patiënten. Bevestiging van de respons is gebaseerd op een vervolgbeoordeling, ten minste 28 dagen later, bepaald door de beoordeling van de onderzoeksarts aan de hand van RECIST v1.1
- Alleen fase 2, cohort 4: Bevestigde ORR, bepaald door BICR-beoordeling met behulp van RECIST v1.1

Secundaire eindpunten fase 2

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten fase 1

- Bevestigd objectief responspercentage (objective response rate, ORR), gedefinieerd als het percentage patiënten met een bevestigde volledige respons (complete response, CR) of gedeeltelijke respons (partial response, PR), ten opzichte van het totaal aantal patiënten. Bevestiging van de respons is gebaseerd op een vervolgbeoordeling, ten minste 28 dagen later, zoals beoordeeld door de onderzoeksarts volgens Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) versie 1.1 (v1.1)
- Duur van respons (duration of response, DOR), ziektecontrolepercentage (disease control rate, DCR), progressievrije overleving (progression-free survival, PFS) en diepte van respons (depth of response, DpR), beoordeeld door de onderzoeksarts volgens RECIST v1.1
- Totale overleving (overall survival, OS)
- ORR en DOR bevestigd in het centrale zenuwstelsel (CZS) (CZS-ORR, CZS-DOR), volgens gemodificeerde RECIST, beoordeeld door geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (blinded independent central review, BICR) bij patiënten met CZS-laesies op hersenbeelden gemaakt bij screening
- Concentraties van furmonertinib en de belangrijkste metaboliet ervan (AST5902) in plasma op gespecificeerde tijdpunten

Fase 1, alleen cohort 1 navul:

- Concentraties van furmonertinib en de belangrijkste metaboliet ervan (AST5902) in plasma op gespecificeerde tijdpunten
- Concentraties van midazolam en de metaboliet ervan (1-OH-midazolam) in plasma op gespecificeerde tijdpunten

Secundaire eindpunten fase 2

Alleen fase 2, cohort 1, 2 en 3:

- DOR, DCR, PFS en DpR, door beoordeling door de onderzoeksarts met behulp van RECIST v1.1

- OS

- CZS ORR en CZS DOR via gemodificeerde RECIST, beoordeeld door BICR bij patiënten met CZS laesie(s) op hersenbeelden uitgevoerd bij screening

Alleen fase 2, cohort 4:

- Bevestigde ORR en DOR, DCR, PFS en DpR, door beoordeling door de onderzoeksarts met behulp van RECIST v1.1

- DOR, DCR, PFS en DpR, bepaald door BICR-beoordeling met behulp van RECIST v1.1

- OS

- CZS ORR en CZS DOR via gemodificeerde RECIST, beoordeeld door BICR bij patiënten met CZS laesie(s) op hersenbeelden uitgevoerd bij screening

Fase 2, alle cohorten:

- Incidentie en ernst van bijwerkingen, met ernst beoordeeld volgens NCI CTCAE v5.0

Fase 2, alle cohorten:

- Concentraties furmonertinib en de belangrijkste metaboliet (AST5902) in plasma, op gespecificeerde tijdpunten

Verkennde eindpunten fase 1 en 2

Alleen fase 1 en fase 2, cohort 1, 2 en 3:

- Bevestigde ORR en DOR, DCR, PFS en DpR, bepaald door BICR-beoordeling met behulp van RECIST v1.1

Fase 1 en 2, alle cohorten:

- Responspercentage en DOR volgens de criteria voor responsbeoordeling in neuro-oncologie (Response Assessment in Neuro-Oncology, RANO) - leptomeningeale metastasen (LM), door BICR

Fase 1 en 2, alle cohorten:

- Verandering ten opzichte van de baseline in door de patiënt gemelde symptomen en de invloed ervan op het functioneren, de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en de totale last van bijwerkingen, zoals gemeten met de vragenlijsten van de European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core 30 (EORTC QLQ-C30), de EORTC QLQ-LC13 en de Non-Small Cell Lung Cancer Symptom Assessment Questionnaire (NSCLC SAQ)

Fase 1 en 2, alle cohorten:

- Correlatie tussen PK van furmonertinib en AST5902 met primaire, secundaire en verkennende eindpunten bij patiënten die behandeld worden met furmonertinib

Fase 1 en 2, alle cohorten:

- Verandering in het genmutatieprofiel van tumorweefsel bij de baseline, tijdens de behandeling en bij ziekteprogressie
- Consistentie en verandering van het ctDNA-genmutatieprofiel in het perifeer bloed van monsters afgenomen bij de baseline, tijdens de behandeling en bij ziekteprogressie
- EGFR-mutatiestatus in ctDNA in perifeer bloed of mogelijke veranderingen in resistente genen bij de baseline, tijdens de behandeling en bij ziekteprogressie
- Correlatie van verkennende biomarkers met primaire, secundaire en verkennende

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er is laboratoriumonderzoek gedaan bij dieren waarvan de tumorcellen een verandering in het EGFR- of HER2-gen hebben. Daarbij is aangetoond dat het onderzoeksmiddel van verschillende soorten kanker of tumoren de groei vertraagt of de kanker verkleint. De verandering in het EGFR- of HER2-gen kan ertoe leiden dat cellen abnormaal groeien en zich ontwikkelen tot kanker. Gehoopt wordt dat het onderzoeksmiddel zal voorkomen dat tumorcellen met de afwijkende EGFR- of HER2-genen snel groeien.

Het onderzoeksmiddel is experimenteel, wat betekent dat gezondheidsinstanties het onderzoeksmiddel niet hebben goedgekeurd voor de behandeling van dit type NSCLC. Artsen mogen dit onderzoeksmiddel niet voorschrijven of gebruiken, behalve in een onderzoek.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508349-42-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling fase 1

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid, het bepalen van de uitbreidingsdosis en het karakteriseren van dosisbeperkende toxiciteiten (dose limiting toxicities, DLT's) van dosisverhogingen voor furmonertinib, dagelijks toegediend aan patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met activerende EGFR- of HER2-mutaties

Secundaire doelstellingen fase 1

Het voorlopig beoordelen van de antitumoractiviteit van furmonertinib bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met activerende EGFR- of HER2-mutaties

Het karakteriseren van de farmacokinetische (PK) eigenschappen van furmonertinib en de belangrijkste metaboliet ervan (AST5902) bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met activerende EGFR- of HER2-mutaties

Fase 1, alleen cohort 1 navul: Het beoordelen of furmonertinib cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) induceert bij klinisch relevante blootstellingen bij patiënten op basis van geneesmiddelinteractie (drug-drug interaction, DDI) met midazolam bij lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met EGFR- of HER2-mutaties

Primaire doelstellingen fase 2

Alleen fase 2, cohort 1, 2 en 3: Het uitvoeren van een voorlopige beoordeling van de antitumoractiviteit van furmonertinib bij patiënten met lokaal

gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met EGFR- of HER2-mutaties

Alleen fase 2, cohort 4: Het uitvoeren van een voorlopige beoordeling van de antitumoractiviteit van furmonertinib bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met P-lus α C-helix compressing (PACC) mutaties, door BICR

Secundaire doelstellingen fase 2

Alleen fase 2, cohort 1, 2 en 3: Het uitvoeren van een voorlopige beoordeling van de antitumoractiviteit van furmonertinib bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met EGFR- of HER2-mutaties

Alleen fase 2, cohort 4: Het uitvoeren van een voorlopige beoordeling van de antitumoractiviteit van furmonertinib bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met PACC-mutaties

Fase 2, alle cohorten: Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van furmonertinib, dagelijks toegediend op de uitbreidingsdosis/-doses bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met EGFR- of HER2-mutaties

Fase 2, alle cohorten: Het karakteriseren van de farmacokinetische (PK) eigenschappen van furmonertinib en de belangrijkste metaboliet ervan (AST5902) bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met EGFR- of HER2-mutaties

Verkennde doelstellingen fase 1 en 2

Alleen fase 1 en fase 2, cohort 1, 2 en 3: Het beoordelen van de antitumoractiviteit van furmonertinib bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met activerende EGFR- of HER2-mutaties, door BICR

Fase 1 en 2, alle cohorten: Het beoordelen van de antitumoractiviteit van furmonertinib bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met leptomeningeale ziekte (LMZ) met activerende EGFR- of HER2-mutaties

Fase 1 en 2, alle cohorten: Het beoordelen van de invloed van furmonertinib op de ziektegerelateerde symptomen en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven van patiënten

Fase 1 en 2, alle cohorten: Het verkennen van de relatie tussen PK en eindpunten, waaronder maar niet beperkt tot, werkzaamheid, veiligheid en door de patiënt gemelde resultaten (patient-reported outcomes, PRO*s), indien van toepassing

Fase 1 en 2, alle cohorten: Het identificeren en/of evalueren van biomarkers die voorspellend zijn voor de respons op furmonertinib (d.w.z. voorspellende biomarkers), vroege vervangingen zijn van werkzaamheid, worden geassocieerd met progressie naar een ernstigere ziekte-toestand (d.w.z. prognostische biomarkers), worden geassocieerd met verworven weerstand tegen furmonertinib, worden geassocieerd met vatbaarheid voor het ontwikkelen van bijwerkingen of kunnen leiden tot verbeterd(e) controle van of onderzoek naar AE*s (d.w.z. veiligheidsbiomarkers), bewijs kunnen leveren van furmonertinib-activiteit (d.w.z. farmacodynamische biomarkers), of de kennis van en het inzicht in ziektebiologie en geneesmiddelveiligheid kunnen vergroten.

Onderzoeksopzet

Beschrijving van het onderzoek

Dit is een open-label-, fase 1b-onderzoek in meerdere centra met dosisverhoging en dosisuitbreiding, opgezet om de veiligheid, PK en voorlopige antitumoractiviteit van furmonertinib te beoordelen bij patiënten met gevorderde of gemetastaseerde NSCLC. Patiënten worden in 2 fasen ingeschreven: fase 1 (dosisverhoging) en fase 2 (dosisuitbreiding).

Fase 1 dosisverhoging en navulcohorten

Er zullen ongeveer 6 tot 12 patiënten worden ingeschreven in het dosisverhogingsgedeelte van fase 1 en er mogen ongeveer 21 tot maximaal 38 patiënten worden ingeschreven in de navulcohorten. In fase 1 worden patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC met EGFR Exon 20-insertiemutaties, HER2 Exon 20-insertiemutaties of EGFR-activerende mutaties (waaronder PACC-mutaties en Exon 19- en Exon 21-mutaties, zoals Exon 19-deleties, L858R en L861Q, met of zonder EGFR T790M-mutatie).

Dosisniveau 1 (cohort 1): 240 mg eenmaal daags (q.d.)

- Fase 1, cohort 1: 3+3-dosisverhoging (n = 3 tot 6)
- Fase 1, cohort 1 navul (n = 15 tot 28)

Opmerking; ongeveer 12 patiënten uit fase 1 cohort 1 navul zullen deelnemen aan de DDI-evaluatie.

Dosisniveau 2 (cohort 2): 320 mg q.d.

- Er is geen plan om het dosisniveau van 320 mg q.d. te openen. De maximale dosis die in dit onderzoek moet worden geëvalueerd zal 240 mg q.d. zijn

Dosisniveau -1 (cohort 3): 160 mg q.d.

- Fase 1, cohort 3: 3+3-dosisverhoging (indien nodig, n = 3 tot 6)
- Fase 1, cohort 3 navul (n = 6 tot 10)

Fase 1 dosisverhoging

In het dosisverhogingsgedeelte van fase 1 zal de veiligheid en verdraagbaarheid worden beoordeeld en de uitbreidingsdosis furmonertinib worden bepaald.

Dosisverhoging begint met fase 1, cohort 1, waarin furmonertinib oraal (PO) wordt toegediend op 240 mg q.d. gedurende cycli van 21 dagen, waarbij de eerste 3 patiënten gelijktijdig kunnen worden ingeschreven. De maximale dosis die in dit onderzoek wordt beoordeeld, is 240 mg PO q.d.. Patiënten worden beoordeeld op DLT*s om de uitbreidingsdosis voor furmonertinib in fase 2 te bepalen.

Patiënten worden nauwlettend gecontroleerd op bijwerkingen tijdens een DLT-beoordelingsvenster, gedefinieerd als dag 1-21 van cyclus 1. Zie het protocol voor de definitie van DLT en de regels voor dosisverhoging.

Patiënten met aanvaardbare veiligheid en bewijs van klinisch voordeel (bepaald door de onderzoeksarts) kunnen furmonertinib blijven ontvangen tot onverdraagbare toxiciteit, verlies van klinisch voordeel of radiografisch objectieve ziekteprogressie met behulp van RECIST v1.1. Als de dosis van 240 mg onverdraagbaar wordt geacht, kan de dosis furmonertinib worden verlaagd tot 160 mg q.d. (fase 1, cohort 3) en zullen er ten minste 3 patiënten op dit dosisniveau worden getest op DLT*s.

Fase 1 navulcohorten

Voor het verkrijgen van aanvullende PK-, farmacodynamische en veiligheidsgegevens worden patiënten ingeschreven in navulcohorten. Na goedkeuring van de dosisverhoging tot 240 mg q.d. (fase 1, cohort 1) kan inschrijving beginnen met fase 1, cohort 3 navul op het dosisniveau van 160 mg

en kunnen patiënten ook worden ingeschreven in fase 1, cohort 1 navul (240 mg q.d.). Patiënten ingeschreven in de navulcohorten worden niet opgenomen in de DLT-evalueerbare populatie.

Fase 1, cohort 1 navul voor beoordeling van geneesmiddelinteractie met midazolam
De DDI-evaluatie zal worden uitgevoerd bij de vastgestelde uitbreidingsdosis (d.w.z. 240 mg q.d.). Patiënten in fase 1, cohort 1 navul (240 mg q.d.) zullen worden beoordeeld op DDI met midazolam (een gevoelig CYP3A4-substraat) om te bepalen of furmonertinib een inductor is van CYP3A4 bij een klinisch relevante dosis.

Er wordt een cohortbeoordelingscommissie (cohort review committee, CRC) ingesteld met een opdracht om de patiëntveiligheid te beschermen bij gebruik van furmonertinib.

Dosisuitbreidingscohorten fase 2

Fase 2 (dosisuitbreiding) bestaat uit ongeveer 100 tot 120 patiënten behandeld en zal bestaan uit 4 cohorten:

- Fase 2, cohort 1 op 240 mg (n = 20): eerder behandelde, lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC-patiënten met EGFR Exon 20-insertiemutaties
Opmerking: er zullen minimaal 10 eerder met amivantamab behandelde patiënten worden ingeschreven.
- Fase 2, cohort 2 op 240 mg (n = 20): eerder behandelde, lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC-patiënten met HER2 Exon 20-insertiemutaties
Opmerking: er zullen minimaal 10 HER2-tyrosinekinaseremmer (tyrosine kinase inhibitor, TKI)-naïeve patiënten worden ingeschreven.
- Fase 2, cohort 3 op 240 mg (n = 20): eerder behandelde, lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC-patiënten met EGFR-activerende mutaties (exclusief EFR Exon 20-insertiemutaties en PACC-mutaties)
- Fase 2, cohort 4 (n = 40-60): Onbehandelde of eerder behandelde EGFR-TKI-naïeve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC-patiënten met EGFR PACC-mutaties gerandomiseerd naar 2 groepen, waarin dosisschema's van 160 mg q.d. (groep A [n = 20]) en 240 mg q.d. (groep B [n = 20]) worden vergeleken; er kunnen 10 extra patiënten per groep worden ingeschreven

Fase 2 is gericht op het verkrijgen van aanvullende veiligheids-, verdraagbaarheids- en PK-gegevens, evenals voorlopig bewijs van antitumoractiviteit. Op basis van de bestaande voorlopige veiligheids- en werkzaamheidsgegevens en in afwachting van goedkeuring van de dosisverhoging bij een dosisniveau van 240 mg tijdens fase 1 is de beoogde uitbreidingsdosis 240 mg voor fase 2, cohort 1, 2 en 3, en 160 mg en 240 mg voor fase 2, cohort 4.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoeksmiddel (investigational medicinal product, IMP) voor dit onderzoek is furmonertinib. Furmonertinib wordt PO. q.d. toegediend, als monotherapie in behandelingscycli van 21 dagen.

Inschatting van belasting en risico

Deze studie bestaat uit drie delen:

1. Screening (om te kijken of je in aanmerking komt voor het onderzoek)
2. Behandeling
3. Follow-up (om u te controleren nadat de behandeling is beëindigd)

Screening:

Tijdens deze periode zullen patiënten tests en beoordelingen ondergaan om te zien of u in aanmerking komt voor het onderzoek. Deze tests en procedures kunnen gedurende 4 weken worden uitgevoerd;

Behandeling:

Als patiënten aan het onderzoek kunnen meedoen, nemen ze een dosis in van 4 pillen (160 mg) of 6 pillen (240 mg) daags. Elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip nemen ze dit in op een lege maag, zoals voorgeschreven door de onderzoeksarts. Zij nemen het onderzoeksmiddel in behandelingscycli van 21 dagen (één cyclus = 21 dagen/3 weken) in.

Tijdens dit onderzoek zullen patiënten tijdens de eerste cyclus (cyclus 1) regelmatig bezoeken aan het ziekenhuis afleggen om nauwkeurig te kunnen beoordelen hoe het met hun gaat tijdens de onderzoeksbehandeling. Na cyclus 1 zullen zijn bezoeken minder vaak plaatsvinden, ongeveer om de 3 weken tijdens de onderzoeksbehandeling. Bezoeken kunnen ongeveer 2 tot 9 uur duren.

Raadpleeg de proceduretabel in de ICF en het beoordelingsschema van het protocol voor meer informatie.

Daarnaast worden er vragen gesteld over de medische geschiedenis, demografie en geschiktheidsvragen

De proefpersonen zullen ook worden getest op hiv en hepatitis. Vrouwelijke patiënten worden getest op zwangerschap.

De totale duur van het onderzoek hangt af van hoe kanker op de behandeling reageert. Dit kan variëren van 1 dag tot maximaal 48 maanden.

Mogelijke bijwerkingen die al bekend zijn, worden beschreven in de Investigator's Brochure en het formulier voor geïnformeerde toestemming van de patiënt.

Contactpersonen

Publiek

ArriVent BioPharma, Inc.

18 Campus Blvd Suite 100
Newtown Square, PA 19073-3269 PA
US

Wetenschappelijk

ArriVent BioPharma, Inc.

18 Campus Blvd Suite 100
Newtown Square, PA 19073-3269 PA
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)

Patiënten moeten voldoen aan de volgende criteria voor deelname aan het onderzoek:

Algemene inclusiecriteria

1. Ondertekend toestemmingsformulier
 2. Leeftijd van ≥ 18 jaar op het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier
 3. In staat om zich te houden aan het onderzoeksprotocol, naar het oordeel van de onderzoeksarts
 4. Meetbare ziekte volgens RECIST v1.1
- Opmerking: meetbare doellaesies mogen in de screeningsperiode geen lokale behandeling zoals radiotherapie ondergaan of worden gebruikt voor biopsie. Als er slechts één meetbare doellaesie is, mag er een biopsie worden gedaan van deze doellaesie. Het radiologische onderzoek bij de baseline moet echter ten minste 14 dagen na de biopsie voor deze laesie worden uitgevoerd.
5. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus 0 of 1
 6. Levensverwachting van ≥ 12 weken
 7. Adequate hematologische en orgaanfunctie binnen 14 dagen voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling, gedefinieerd met het volgende:
 - Absoluut aantal neutrofielen $\geq 1500/\mu\text{l}$
 - Hemoglobine $\geq 9 \text{ g/dl}$
 - Aantal bloedplaatjes $\geq 100.000/\mu\text{l}$
 - Totaal bilirubine $\leq 1,5 \times$ bovengrens van normaal (upper limit of normal, ULN) of $\leq 3 \times$ ULN in het geval van gedocumenteerd syndroom van Gilbert

- Aspartaat-aminotransferase (AST) en alanine-aminotransferase (ALT) $\leq 2,5 \times$ ULN met de volgende uitzondering:
 - Patiënten met gedocumenteerde levermetastasen mogen een AST en/of ALT van $\leq 5,0 \times$ ULN hebben
- Creatinineklaring van ≥ 30 ml/min op basis van de schatting van Cockcroft-Gault:

$$(140 - \text{leeftijd}) \times (\text{gewicht in kg}) \times (0,85 \text{ indien vrouw})$$

$$72 \times (\text{serumcreatinine in mg/dl})$$
- Internationale genormaliseerde ratio (international normalized ratio, INR) $\leq 1,5 \times$ ULN en geactiveerde partiële tromboplastine (activated partial thromboplastin, aPTT) $\leq 1,5 \times$ ULN

Opmerking: dit geldt alleen voor patiënten die geen therapeutische antistollingsmiddelen krijgen. Patiënten die therapeutische antistollingsmiddelen krijgen, moeten een stabiele dosis gebruiken gedurende ten minste 1 week voorafgaand aan dag 1 van cyclus 1.

8. Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd: akkoord gaan met onthouding (afzien van heteroseksuele geslachtsgemeenschap) of gebruik van anticonceptie en akkoord gaan met het afzien van het doneren van eicellen, zoals hieronder gedefinieerd:

- Een vrouw wordt als vruchtbaar beschouwd als ze postmenarchaal is, de postmenopauzale toestand van ≥ 12 opeenvolgende maanden amenorroe niet heeft bereikt (zonder geïdentificeerde oorzaak anders dan de menopauze) en niet permanent onvruchtbaar is als gevolg van een operatie (d.w.z. verwijdering van eierstokken, eileiders en/of baarmoeder) of een andere oorzaak zoals bepaald door de onderzoeksarts (bijv. syndroom van Mayer-Rokitansky-Küster). De definitie van vruchtbaar kan worden aangepast ter afstemming met lokale richtlijnen of voorschriften.
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten zich onthouden van seksuele geslachtsgemeenschap of een barrièremethode, zoals een condoom, plus een aanvullende anticonceptiemethode gebruiken, samen resulterend in een faalpercentage van $< 1\%$ per jaar, tijdens de behandelingsperiode en ten minste 60 dagen na de laatste dosis furmonertinib. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten zich onthouden van het doneren van eicellen tijdens de behandelingsperiode en gedurende 6 maanden na de laatste dosis furmonertinib.
- Voorbeelden van anticonceptiemethoden met een faalpercentage van $< 1\%$ per jaar zijn bilaterale tubaligatie, mannelijke sterilisatie, hormonale orale anticonceptiemiddelen met remming van de ovulatie, hormoon spiraaltjes en koperspiraaltjes.

Opmerking: de betrouwbaarheid van seksuele onthouding moet worden beoordeeld met betrekking tot de duur van het klinisch onderzoek en de voorkeur en gebruikelijke levensstijl van de patiënt. Periodieke onthouding (bijv. kalender-, ovulatie-, symptothermale of postovulatiemethoden) en terugtrekking zijn geen adequate anticonceptiemethoden. Indien vereist volgens lokale richtlijnen of regelgeving, worden lokaal erkende adequate anticonceptiemethoden en informatie over de betrouwbaarheid van onthouding beschreven in het lokale toestemmingsformulier.

9. Voor mannen die niet chirurgisch steriel zijn: akkoord gaan met onthouding

(afzien van heteroseksuele geslachtsgemeenschap) of gebruik van anticonceptie en akkoord gaan met het afzien van het doneren van sperma, zoals hieronder gedefinieerd:

- Met een vrouwelijke partner in de vruchtbare leeftijd die niet zwanger is, moeten mannen zich onthouden van geslachtsgemeenschap of een condoom én een aanvullende anticonceptiemethode gebruiken, die samen resulteren in een faalpercentage van $< 1\%$ per jaar, tijdens de behandelingsperiode en gedurende ten minste 60 dagen na de laatste dosis furmonertinib.
- Moeten zich onthouden van het doneren van sperma tijdens de behandelingsperiode en ten minste 60 dagen na de laatste dosis furmonertinib.
- Met zwangere vrouwelijke partners moeten mannen zich onthouden van geslachtsgemeenschap of een condoom gebruiken om blootstelling van het embryo tijdens de behandelingsperiode en gedurende ten minste 60 dagen na de laatste dosis furmonertinib te voorkomen.

Opmerking: de betrouwbaarheid van seksuele onthouding moet worden beoordeeld met betrekking tot de duur van het klinisch onderzoek en de voorkeur en gebruikelijke levensstijl van de patiënt. Periodieke onthouding (bijv. kalender-, ovulatie-, symptothermale of postovulatiemethoden) en terugtrekking zijn geen adequate anticonceptiemethoden. Indien vereist volgens lokale richtlijnen of regelgeving, worden lokaal erkende adequate anticonceptiemethoden en informatie over de betrouwbaarheid van onthouding beschreven in het lokale toestemmingsformulier.

10. Voor fase 1 dosisverhoging en navulcohorten en fase 2 cohort 1, 2 en 4:

Patiënten met CZS-metastasen (inclusief leptomeningeale ziekte) komen in aanmerking, op voorwaarde dat ze voldoen aan volgende criteria:

- Meetbare ziekte buiten het CZS
- Geen noodzaak voor onmiddellijke lokale behandeling en op dit moment geen noodzaak voor een behandeling met corticosteroïden voor CZS-metastasen, stopzetting van corticosteroïden gedurende ≥ 2 weken voorafgaand aan de inschrijving
- Op dit moment geen symptomen toegewezen aan CZS-metastasen
- Geen CZS-metastasen of ruggenmergcompressie met noodzaak voor anti-epileptica of corticosteroïden voor controle van de symptomen
- Voor patiënten met eerder behandelde hersenmetastasen
- Geen bewijs van tussentijdse ziekteprogressie in het CZS tussen de voltooiing van de CZS-gerichte behandeling en het radiografisch onderzoek bij de screening
- Patiënten die lokale CZS-therapie ondergingen voor nieuw geïdentificeerde laesies bij tijdens de screening uitgevoerde magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) van de hersenen met contrast, kunnen in aanmerking komen voor inschrijving als aan alle volgende criteria wordt voldaan:
 - o De tijd sinds bestralingstherapie van de gehele hersenen (whole-brain radiation therapy, WBRT) is ≥ 21 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling, de tijd sinds stereotactische radiochirurgie (stereotactic radiosurgery, SRS) is ≥ 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling, of de tijd sinds chirurgische resectie is ≥ 28 dagen
 - o Geen onmiddellijke lokale behandeling noodzakelijk

o Patiënten die lokale behandeling ondergaan voor laesies geïdentificeerd tijdens de screening bij MRI van de hersenen met contrast, kunnen nog steeds in aanmerking komen voor het onderzoek op basis van de hierboven beschreven criteria.

11. Histologisch of cytologisch gedocumenteerde, lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC die niet ontvankelijk is voor curatieve chirurgie of radiotherapie

12. Toestemming voor het afstaan van gearhiveerde tumorweefsels

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Algemene exclusiecriteria

Patiënten die aan een van de volgende criteria voldoen, worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek:

1. Niet in staat of niet bereid zijn om pillen door te slikken
2. Niet in staat zijn om zich te houden aan de onderzoeks- en opvolgingsprocedures
3. Malabsorptiesyndroom of een andere aandoening die de enterale absorptie zou verstoren
4. Pleura-effusie, pericardeffusie of ascites waarvoor tweewekelijkse of herhaaldelijk drainageprocedures nodig zijn
 - Inwendige pleura- of buikkatheters zijn toegestaan, mits de patiënt voldoende is hersteld van de procedure, hemodynamisch stabiel is en symptomatisch is verbeterd, en na overleg met de sponsor.
5. Ernstige acute of chronische infecties, waaronder:
 - Ongecontroleerde acute infectie, actieve infectie waarvoor systemische behandeling of een systemische antibioticabehandeling nodig is, binnen 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis furmonertinib.
 - Bekende voorgeschiedenis van infectie met humaan immunodeficiëntievirus (hiv) en/of verworven immuundeficiëntiesyndroom. Patiënten met onbekende hiv-infectiestatus die niet akkoord gaan met het ondergaan van een hiv-test komen niet in aanmerking voor deelname.
 - Patiënten met actieve chronische hepatitis B- of actieve hepatitis C-infectie, waaronder patiënten die positief zijn voor het hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg) of hepatitis C-virus (HCV)-antilichaam bij de screening, komen niet in aanmerking tot verdere zekere kwantitatieve tests van het hepatitis B-virus (HBV)-DNA (bijv. ≤ 2500 kopieën/ml of 500 IE/ml) en HCV RNA-tests (bijv. $\leq$ onderste grens van detectie), die doorslaggevend zijn wat betreft het uitsluiten van een actieve hepatitis B- of C-infectie waarvoor een behandeling nodig is.

Opmerking: patiënten die drager zijn van HBV, met stabiele HBV-infectie (bijv. kwantitatieve HBV DNA-test toonde DNA ≤ 2500 kopieën/ml of 500 IE/ml aan) na medische behandeling of met genezen hepatitis C, mogen worden ingeschreven. Als de ondergrens van detectie van HBV DNA-test in het centrum hoger is dan 2500

kopieën/ml of 500 IE/ml, worden patiënten met een kwantitatief HBV DNA-testresultaat lager dan de ondergrens van detectie in het centrum als geschikt beschouwd.

6. In het geval van een pandemie of epidemie, moet de screening op actieve infecties worden overwogen volgens lokale of institutionele richtlijnen of die van beroepsverenigingen van toepassing (bijv. de American Society of Clinical Oncology of de European Society for Medical Oncology).

7. Eerdere interstitiële longziekte (interstitial lung disease, ILD), geneesmiddelgeïnduceerde ILD, bestralingspneumonitis of actieve ILD.

8. Voorgeschiedenis van of actieve klinisch significante cardiovasculaire disfunctie, waaronder het volgende:

- Voorgeschiedenis van beroerte of transiënte ischemische aanval in de 6 maanden voorafgaand aan de eerste dosis furmonertinib
- Voorgeschiedenis van myocardinfarct in de 6 maanden voorafgaand aan de eerste dosis furmonertinib
- Hartziekte of congestief hartfalen van New York Heart Association klasse III of IV, waarvoor medicatie nodig is
- Ongecontroleerde hartritmestoornissen, voorgeschiedenis van of actieve ventriculaire aritmie waarvoor medicatie nodig is
- Symptomatische coronaire hartziekte of onstabiele angina pectoris

9. Gemiddeld QT-interval in rust, verkregen aan de hand van de formule van Fridericia (QTcF) van > 470 msec verkregen van ECG's in drievoud, aan de hand van de door de ECG-machine afgeleide QTcF-waarde in de screeningskliniek.

10. Klinisch significant verlengd QT-interval of andere hartritmestoornis of klinische status die volgens onderzoeksartsen het risico op verlengd QT-interval kan verhogen (bijv. volledig linker bundeltakblok, graad III atrioventriculair blok, tweedegraads hartblok, PR-interval > 250 msec, congenitaal lang QT-syndroom, familiegeschiedenis van lang QT-syndroom, of onverklaarbare plotseling overlijden indien jonger dan 40 jaar bij eerstegraads familieleden, ernstige hypokaliëmie, hartfalen) of huidig gebruik van de geneesmiddelen die kunnen leiden tot een verlengd QT-interval.

11. Symptomatische hypercalciëmie waarvoor continu gebruik van bisfosfonaat of denosumab vereist is.

12. Traumatisch letsel van belang of belangrijke chirurgische ingreep binnen 4 weken voorafgaand aan dag 1 van cyclus 1.

13. Patiënten met chronische diarree, kortedarmsyndroom of belangrijke operatie aan het bovenste deel van het maag-darmkanaal, waaronder gastrische resectie, een voorgeschiedenis van ontstekingsziekte van de darm (bijv. ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) of een actieve darmontsteking (inclusief diverticulitis).

14. Andere ziekten, zoals longdisfunctie, metabole disfunctie, bevinding bij lichamelijk onderzoek of klinische laboratoriumbevinding waardoor er een redelijk vermoeden is van een ziekte of aandoening die gecontra-indiceerd is voor het gebruik van furmonertinib, die van invloed kan zijn op de interpretatie van de resultaten, of waardoor de patiënten een hoog risico lopen op complicaties van de behandeling (bijv. ongecontroleerde hypertensie, actieve bloeding).

15. Behandeling met chemotherapie, gerichte therapie, biologische therapie of

- een onderzoeksmiddel als antikankerbehandeling binnen 3 weken of 5 eliminatiehalfwaardetijden voorafgaand aan de start van furmonertinib, afhankelijk van wat korter is
16. Bestralingstherapie (anders dan palliatieve bestraling van botmetastasen en bestraling van CZS-metastasen, zoals hierboven beschreven) als antikankerbehandeling binnen 4 weken voorafgaand aan de start van furmonertinib.
17. Palliatieve bestraling van botmetastasen binnen 2 weken voorafgaand aan de start van furmonertinib.
18. Bijwerkingen van eerdere antikankerbehandeling die niet zijn verdwenen tot graad ≤ 1 , behalve alopecia of graad ≤ 2 perifere neuropathie.
19. Voorgeschiedenis van andere maligniteit binnen 3 jaar voorafgaand aan de screening, met uitzondering van patiënten met een verwaarloosbaar risico op metastase of overlijden en/of behandeld met verwacht curatief resultaat (zoals gepast behandeld carcinoom in situ van de cervix, niet-melanoom huidcarcinoom, gelokaliseerde prostaatkanker, ductaal carcinoom in situ of stadium I baarmoederkanker).
20. Zwanger zijn, borstvoeding geven of van plan zijn zwanger te worden tijdens het onderzoek of binnen 60 dagen na de laatste dosis furmonertinib.
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (waaronder vrouwen die een tubaligatie hebben ondergaan) moeten een negatieve zwangerschapstest op serum hebben in de 14 dagen voorafgaand aan de start van het onderzoeksmiddel.
21. Bekende of vermoede allergie voor furmonertinib of andere bestanddelen van de bereiding ervan.
22. Gebruik van een sterke CYP3A4-remmer in de 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksmiddel of een sterke CYP3A4-inductor binnen 21 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksmiddel.
23. Gebruik van een kruidengeneesmiddel (bijv. Chinese geneesmiddelen of traditionele Chinese preparaten voor kanker, of een traditioneel Chinees geneesmiddel of traditioneel Chinees preparaat met bijkomende antikankereffecten) in de 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis furmonertinib, of als men verwacht dat kruidengeneesmiddelen tijdens het onderzoek zullen worden gebruikt.
- Exclusiecriteria voor fase 2 cohort 3 (eerder behandelde, lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC-patiënten met EGFR-activerende mutaties en zonder Exon 20-insertiemutaties en PACC-mutaties).
24. NSCLC-patiënten met een gedocumenteerde EGFR Exon 20-insertiemutatie volgens een lokale test (tumorweefsel of bloed)
25. NSCLC-patiënten met een gedocumenteerde EGFR PACC-mutatie volgens een lokale test (tumorweefsel of bloed)
- Exclusiecriteria voor fase 2, cohort 4 (onbehandelde of eerder behandelde EGFR-TKI-naïeve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC-patiënten m

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 13-04-2023

Aantal proefpersonen: 5

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Furmonertinib Mesylate

Generieke naam: Furmonertinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-12-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-02-2023

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-04-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-08-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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
CTIS	CTIS2023-508349-42-00
EudraCT	EUCTR2021-005831-22-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05364073
CCMO	NL82887.041.22