

Een wereldwijd, gerandomiseerd, open-label-, fase 3-onderzoek in meerdere centra naar de werkzaamheid en veiligheid van furmonertinib vergeleken met platinumgebaseerde chemotherapie als eerstelijnsbehandeling voor proefpersonen met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker met epidermale groeifactorreceptor exon 20-insertiemutaties

Gepubliceerd: 09-02-2023 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-502977-41-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling Het beoordelen van de werkzaamheid van furmonertinib in vergelijking met platina-bevattende chemotherapie...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53471

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een onderzoek van furmonertinib bij patienten met NSCLC (FURMO-004)

Aandoening

- Overige aandoening
- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

longkanker, Patienten met gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC)

Aandoening

Non-squamous nonsmall cell lung cancer

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ArriVent BioPharma, Inc.

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fase III, Furmonertinib, NSCLC, open-Label

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- PFS, waarbij PFS wordt gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot het eerste optreden van ziekteprogressie, zoals bepaald door geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (BICR) aan de hand van Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, versie 1.1 (RECIST v1.1), of overlijden door welke oorzaak dan ook, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet

Secundaire uitkomstmaten

- OS wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van randomisatie tot overlijden door welke oorzaak dan ook

- PFS zoals bepaald door middel van beoordeling door de onderzoeksarts aan de hand van RECIST v1.1
- Objectief responspercentage (ORR), gedefinieerd als het percentage proefpersonen met een bevestigde volledige respons (CR) of gedeeltelijke respons (PR) ten opzichte van het totaal aantal proefpersonen, beoordeeld door BICR en de onderzoeksarts aan de hand van RECIST v1.1
- Duur van respons (DOR), gedefinieerd als de tijd vanaf het eerste gedocumenteerde bewijs van CR of PR tot het eerste gedocumenteerde bewijs van ziekteprogressie of overlijden, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet, zoals bepaald door BICR en beoordeling door de onderzoeksarts aan de hand van RECIST v1.1
- Tijd tot tweede progressie (PFS2), gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot tweede progressie (d.w.z. vroegste van de volgende progressievoorvallen na de start van een nieuwe kankerbehandeling), of overlijden door welke oorzaak dan ook, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. PFS2 wordt door de onderzoeksarts beoordeeld volgens de lokale standaardpraktijk.
- PFS bepaald door BICR en beoordeling door de onderzoeksarts aan de hand van RECIST v1.1 bij proefpersonen met een voorgeschiedenis of aanwezigheid van hersenmetastasen bij de uitgangswaarde
- Tijd tot metastasen in het centraal zenuwstelsel (CZS) bepaald door BICR en beoordeling door de onderzoeksarts aan de hand van RECIST v1.1
- * Tijd tot CZS-metastasen wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van randomisatie tot de datum van nieuw gediagnosticeerde CZS-laesies volgens

RECIST v1.1.

- CZS ORR, beoordeeld door BICR volgens gewijzigde RECIST-criteria bij proefpersonen met CZS-laesie(s) op de hersenscan bij uitgangswaarde
- CZS DOR, beoordeeld door BICR volgens gewijzigde RECIST-criteria bij proefpersonen met CZS-laesie(s) op de hersenscan bij uitgangswaarde
- CZS PFS, beoordeeld door BICR volgens gewijzigde RECIST-criteria bij proefpersonen met CZS-laesie(s) op de hersenscan bij uitgangswaarde
- * CZS PFS wordt gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot het eerste optreden van CZS-progressie volgens de gewijzigde RECIST beoordeeld door BICR, of overlijden door welke oorzaak dan ook, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.
- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde volgens de vragenlijst voor kwaliteit van leven van de European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core 30 (EORTC QLQ-C30)
- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in EORTC QLQ Lung Cancer Module Core 13 (QLQ-LC13)
- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de vragenlijst voor niet-kleincellige longkanker symptoombeoordeling (NSCLC-SAQ)
- Tijd tot verslechtering van longgerelateerde symptomen van kortademigheid, hoest en pijn op de borst
- Incidentie en ernst van bijwerkingen (AE*s), waarbij de ernst wordt bepaald volgens de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versie 5.0 (NCI CTCAE v5.0)
- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in veiligheidsgerelateerde

klinische laboratoriumonderzoekresultaten

- Concentraties furmonertinib en de belangrijkste metaboliet (AST5902) in plasma, op gespecificeerde tijdpunten verzameld van proefpersonen die furmonertinib ontvangen

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 cellen abnormaal groeien als gevolg van het afwijkende EGFR- of HER2-gen.

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.

De chemotherapie die in dit onderzoek wordt gebruikt, is goedgekeurd voor de behandeling van NSCLC en wordt vaak gebruikt bij de behandeling van patiënten met een verandering in een gen dat epidermale groeifactorreceptor (EGFR) heet.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-502977-41-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling

Het beoordelen van de werkzaamheid van furmonertinib in vergelijking met platina-bevattende chemotherapie aan de hand van progressievrije overleving (PFS) bij niet eerder behandelde proefpersonen met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-squameuze NSCLC met EGFR exon 20-insertiemutaties.

Secundaire doelstellingen

Het beoordelen van de werkzaamheid van furmonertinib in vergelijking met platina-bevattende chemotherapie aan de hand van algehele overleving (OS), tumorrespons en progressie bij niet eerder behandelde proefpersonen met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-squameuze NSCLC met EGFR exon 20-insertiemutaties.

Het beoordelen van de invloed van furmonertinib vergeleken met

platina-bevattende chemotherapie op de ziektegerelateerde symptomen en gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven van proefpersonen.
Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van furmonertinib in vergelijking met platina-bevattende chemotherapie bij niet eerder behandelde proefpersonen met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-squameuze NSCLC met EGFR exon 20-insertiemutaties.

Het karakteriseren van de farmacokinetiek (PK) van furmonertinib en de belangrijkste metaboliet ervan (AST5902).

Verkennde doelstellingen

Het beoordelen van de werkzaamheid van furmonertinib in vergelijking met platina-bevattende chemotherapie bij proefpersonen met niet eerder behandelde, lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-squameuze NSCLC met EGFR exon 20-insertiemutaties zoals gemeten door middel van centraal tumorweefsel en/of op bloed gebaseerde analyse voor EGFR exon 20-insertiemutaties.

Het beoordelen van de invloed van furmonertinib vergeleken met platina-bevattende chemotherapie op de ziektegerelateerde symptomen en gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven van proefpersonen.

Het vergelijken van de verandering in het genmutatieprofiel van het tumorweefsel bij de uitgangswaarde, tijdens de behandeling en bij ziekteprogressie, en de consistentie en verandering van het genmutatieprofiel in tumorweefsel en circulerend tumor-DNA (ctDNA) in het perifeer bloed.

Het vergelijken van de verandering van het ctDNA-genmutatieprofiel bij de uitgangswaarde, tijdens de behandeling en bij ziekteprogressie op basis van ctDNA in het perifeer bloed.

Het verkennen van de relatie tussen verkennende biomarkers in bloed, plasma en tumorweefsel en veiligheid, werkzaamheid of andere biomarkereindpunten.

Het verkennen van de relatie tussen PK en eindpunten, waaronder maar niet beperkt tot, werkzaamheid, veiligheid en door de proefpersoon gemelde resultaten (PRO's), indien van toepassing.

Onderzoeksopzet

Dit is een wereldwijd, gerandomiseerd, open-label-, fase 3-onderzoek in meerdere centra ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van furmonertinib bij 2 dosisniveaus (160 mg en 240 mg) vergeleken met platina-bevattende chemotherapie bij eerder onbehandelde proefpersonen met lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-squameuze NSCLC met EGFR exon 20-insertiemutaties.

Gepland wordt dat ongeveer 375 proefpersonen worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1:1 naar behandeling met furmonertinib 240 mg QD, furmonertinib 160 mg QD of platina-bevattende chemotherapie. De randomisatie wordt gestratificeerd naar voorgeschiedenis of aanwezigheid van CZS-metastasen bij de uitgangswaarde (ja vs. nee), regio (Azië-Pacific vs. niet-Azië-Pacific) en geslacht bij de geboorte (mannelijk vs. vrouw). Voorgeschiedenis of aanwezigheid van CZS-metastasen bij de uitgangswaarde wordt gedefinieerd als een voorgeschiedenis van CZS-metastasen of enig bewijs van CZS-metastasen op de tumorscan voorafgaand aan randomisatie.

Het onderzoek is onderverdeeld in 3 perioden: Screening, behandeling en opvolging voor overleving op lange termijn. De individuele deelname van de proefpersoon aan de screeningsperiode duurt maximaal 28 dagen. Tijdens de behandelingsperiode wordt het onderzoeksmiddel toegediend in cycli van 21 dagen. Proefpersonen die zijn toegewezen aan furmonertinib nemen dagelijks de toegewezen dosis in. Proefpersonen die zijn toegewezen aan chemotherapie krijgen platina-bevattende chemotherapie (carboplatine of cisplatine naar keuze van de onderzoeksarts) + pemetrexed intraveneus (IV) op dag 1 van elke 21-daagse cyclus gedurende 4 cycli, gevolgd door onderhoudsbehandeling met pemetrexed volgens de lokale zorgstandaard. Proefpersonen blijven de behandeling ontvangen tot onaanvaardbare toxiciteit, verlies van klinisch voordeel, radiografische objectieve ziekteprogressie beoordeeld door de onderzoeksarts of bevestigde progressie beoordeeld door BICR, overlijden of start van nieuwe antikankerbehandeling die niet in dit protocol is gespecificeerd. Tijdens de opvolgingsperiode voor overleving op lange termijn wordt ongeveer elke 6 weken informatie verzameld over overlevingsopvolging, nieuwe antikankerbehandeling en beoordeling van ziekteprogressie na de nieuwe antikankerbehandeling; verzameling geschiedt via telefoongesprekken, e-mails, medische dossiers van proefpersonen en/of centrumbezoeken, tot PFS2 is bereikt en vervolgens elke 3 maanden tot overlijden, verloren voor opvolging, intrekking van toestemming of stopzetting van het onderzoek door de sponsor. Proefpersonen blijven in de opvolgingsperiode voor overleving op lange termijn tot overlijden, verlies voor opvolging, intrekking van toestemming of stopzetting van het onderzoek. Het onderzoek gaat door tot het laatste bezoek van de laatste proefpersoon, dat naar verwachting zal plaatsvinden ongeveer 3 jaar nadat de laatste proefpersoon is gerandomiseerd. De verwachte totale duur van het onderzoek is tot ongeveer 5 jaar vanaf randomisatie van de eerste proefpersoon.

Overstappen van de controlegroep (op platinumgebaseerde chemotherapie) naar de experimentele groep(en) (furmonertinib) is toegestaan na bevestigde ziekteprogressie zoals beoordeeld door centrale beoordeling en als de proefpersoon voldoet aan de geschiktheidscriteria voor cross-overbehandeling zoals beschreven in het protocol.

BICR wordt uitgevoerd met behulp van RECIST v1.1 en gewijzigde RECIST om radiografische ziekteprogressie en responsen te beoordelen voor PFS, ORR, DOR, CZS ORR, CZS DOR en CZS PFS, indien van toepassing.

Een onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole (iDMC) zal de veiligheids- en werkzaamheidsgegevens tijdens het onderzoek beoordelen en monitoren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Voor dit onderzoek worden furmonertinib, pemetrexed, carboplatine en cisplatine beschouwd als onderzoeksmiddelen (IMP's). Furmonertinib wordt geproduceerd door WuXi SynTheAll Pharmaceutical Co., Ltd. (WuXi STA) en wordt geleverd als een oraal tablet met een sterkte van 40 mg. Doseringen: 240 mg of 160 mg eenmaal daags oraal (PO) Proefpersonen krijgen de instructie om de tabletten eenmaal daags op een lege maag in te nemen (d.w.z. geen voedsel gedurende ten minste 2 uur vóór en ten minste 1 uur na de dosis), elke dag op

ongeveer hetzelfde tijdstip. Elke dosis moet met water worden ingenomen. Eén behandelingscyclus bestaat uit 3 weken. Furmonertinib-tabletten moeten beschermd worden tegen licht en bewaard bij $\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\leq 77\text{ }^{\circ}\text{F}$). Pemetrexed, carboplatine en cisplatine worden gebruikt in formulering zoals die in de handel verkrijgbaar is. Pemetrexed is een intraveneuze (IV) infusie met 500 mg/m² op dag 1 van 21-daagse cycli (om de 3 weken) gedurende 4 cycli, gevolgd door pemetrexed-onderhoud (500 mg/m²) om de 3 weken. Pemetrexed wordt toegediend met ofwel carboplatine ofwel cisplatine. Carboplatine wordt lokaal verkregen of verstrekt door de sponsor en wordt gebruikt in de formulering zoals die in de handel verkrijgbaar is. Carboplatine is een IV-infusie die wordt toegediend op een gebied onder de concentratie-tijdcurve (AUC) van 5 mg•min/ml op dag 1 van 21-daagse cycli (om de 3 weken) gedurende 4 cycli. Cisplatine wordt lokaal verkregen of verstrekt door de sponsor en wordt gebruikt in de formulering zoals die in de handel verkrijgbaar is. Cisplatine is een IV-infuus toegediend aan 75 mg/m² op dag 1 van 21-daagse cycli (elke 3 weken) gedurende 4 cycli.

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoek bevat een screeningsfase, behandelfase en een vervolgfase. Iedereen die aan dit onderzoek meedoet, krijgt onderzoeksmiddel(en). Loting bepaalt welke behandeling u krijgt.

Als u wordt gerandomiseerd naar furmonertinib, krijgt u 4 of 6 pillen van het onderzoeksmiddel, furmonertinib (elke pil heeft een sterkte van 40 mg)

Als u naar de chemotherapiegroep wordt gerandomiseerd, krijgt u twee chemotherapeutische geneesmiddelen die beide intraveneus (in uw ader) worden toegediend. Het ene is een op platina gebaseerde chemotherapie (carboplatine of cisplatine). Uw arts zal beslissen welk op platina gebaseerd geneesmiddel het geschiktst voor u is. U krijgt ook een tweede chemotherapeutisch geneesmiddel dat pemetrexed heet. Beide geneesmiddelen worden intraveneus toegediend op dag 1 van een 21-daagse cyclus gedurende 4 cycli en vervolgens krijgt u alleen pemetrexed op dag 1 van cyclus 5 en verder.

Tijdens dit onderzoek wordt u zorgvuldig beoordeeld om te zien hoe het met u gaat tijdens de onderzoeksbehandeling. Uw bezoeken vinden ongeveer om de 3 weken plaats terwijl u de behandeling krijgt. De eerste twee bezoeken kunnen tot ongeveer 9 uur duren. Daaropvolgende bezoeken duren tussen 1 en 3 uur. De proefpersoon zal voor, tijdens en na zijn behandeling meerdere onderzoeken, tests en/of procedures moeten ondergaan. Raadpleegde 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

Ook worden de proefpersonen getest op hiv en hepatitis. Vrouwelijke patiënten worden getest op zwangerschap.

De verwachte totale duur van het onderzoek hangt af van hoe uw longkanker op de behandeling reageert. Dit kan variëren van 1 dag tot maximaal 60 maanden

Mogelijke bijwerkingen die al bekend zijn, worden beschreven in de Investigator's Brochure en de patienteninformatiebrief.

Contactpersonen

Publiek

ArriVent BioPharma, Inc.

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

Wetenschappelijk

ArriVent BioPharma, Inc.

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

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

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 laesies mogen in de screeningsperiode geen lokale behandeling zoals radiotherapie ondergaan of worden gebruikt voor biopsie. Als er slechts 1 meetbare laesie is, mag er een biopsie worden gedaan van deze laesie. Het radiologische onderzoek bij de uitgangswaarde zou echter ten minste 14 dagen na de biopsie voor deze laesie moeten worden uitgevoerd.

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

6. Gedocumenteerde gevalideerde resultaten die de aanwezigheid van EGFR exon 20-insertiemutaties bevestigen (d.w.z. toevoeging van een of meer aminozuren) in tumorweefsel of bloed dat lokaal of centraal getest is via:

- Een gevalideerde Analyse door middel van next-generation sequencing (NGS) of een gevalideerde op polymerasekettingreactie (PCR) gebaseerde test met bevestiging d.m.v. Sanger-sequencing uitgevoerd in een Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) of gelijkwaardig gecertificeerd laboratorium.

* Als lokale testen niet voldoen aan de bovenstaande criteria, moet een centrale test die door de sponsor is aangewezen of een commercieel beschikbare NGS-test worden uitgevoerd zoals gespecificeerd in de laboratoriumhandleiding.

7. Toestemming voor het verstrekken van gearchiveerd tumorweefselmonster (met formaline gefixeerd, in paraffine ingebed [FFPE] weefselblokje [bij voorkeur] of ten minste 15 niet-gekleurde, serieel gesneden coupes op objectglaasjes van een FFPE-tumormonster). De monsters moeten worden verstrekt tijdens de screening of niet later dan binnen 30 dagen na cyclus 1, dag 1 en moeten vergezeld gaan van een pathologierapport.

- Het verdient de voorkeur dat het monster wordt bereid van het meest recent afgenomen en beschikbare tumorweefsel. Zie de laboratoriumhandleiding voor instructies.

8. Geen eerdere systemische antikankerbehandelingsregimes ontvangen voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC, inclusief eerdere behandeling met EGFR-gerichte middelen (bijv. eerdere EGFR-tyrosinekinaseremmers (EGFR*TKI's), monoklonale antilichamen of bispecifieke antilichamen)

9. Bij proefpersonen die eerder neo-adjuvante en/of adjuvante chemotherapie, immunotherapie of chemoradiotherapie voor niet-gemetastaseerde ziekte kregen, moet een behandelingsvrij interval van ten minste 12 maanden hebben plaatsgevonden.

10. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus 0 of 1

11. Levensverwachting van ≥ 12 weken

12. 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 (onconjugeerde hyperbilirubinemie)
- Aspartaat-aminotransferase (AST), alanine-aminotransferase (ALT) en

alkalische fosfatase (AP) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ met de volgende uitzonderingen:

* Proefpersonen met gedocumenteerde levermetastasen mogen een AST, ALT en/of AP van $\leq 5,0 \times \text{ULN}$ hebben.

* Proefpersonen met gedocumenteerde botmetastasen mogen een AP van $\leq 5,0 \times \text{ULN}$ hebben.

• Creatinineklaring van $\geq 45 \text{ ml/min}$ 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 (INR) $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) $\leq 1,5 \times \text{ULN}$

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

13. 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 die zwanger kunnen worden, moeten zich onthouden van geslachtsgemeenschap of een barrièremethode gebruiken, zoals een condoom plus een aanvullende anticonceptiemethode, met een gezamenlijk faalpercentage van $< 1\%$ per jaar tijdens de behandelingsperiode en ten minste 6 maanden na stopzetting van de onderzoeksbehandeling. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten zich onthouden van het doneren van eicellen tijdens de behandelingsperiode en gedurende 6 maanden na stopzetting van de onderzoeksbehandeling.

• Voorbeelden van anticonceptiemethoden met een faalpercentage van $< 1\%$ per jaar zijn bilaterale tubaligatie, mannelijke sterilisatie, hormonale anticonceptiemiddelen met remming van de ovulatie, hormoonspiraaltjes en koperspiraaltjes.

• 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 proefpersoon. 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.

- Vrouwen die zwanger kunnen worden (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.

14. 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 6 maanden na stopzetting van de onderzoeksbehandeling. Proefpersonen moeten zich onthouden van het doneren van sperma vanaf het begin van de dosering tot 6 maanden na stopzetting van de onderzoeksbehandeling.

- Met zwangere vrouwelijke partners moeten mannen zich onthouden van geslachtsgemeenschap of een condoom gebruiken tijdens de behandelingsperiode en gedurende ten minste 60 dagen na stopzetting van de onderzoeksbehandeling om blootstelling van het embryo te voorkomen.

- 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 proefpersoon. Periodieke onthouding (bijv. kalender-, ovulatie-, symptothermale of postov

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen 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 andere aandoeningen die de enterale absorptie zouden verstoren

4. Pleura-effusie, pericardeffusie of ascites waarvoor tweewekelijkse of herhaaldelijk drainageprocedures nodig zijn

- Inwendige pleura- of buikkatheters zijn toegestaan, mits de proefpersoon voldoende is hersteld van de procedure, hemodynamisch stabiel is en symptomatisch is verbeterd.

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 van het onderzoeksmiddel.

- Bekende voorgeschiedenis van infectie met humaan immunodeficiëntievirus (hiv) en/of verworven immuundeficiëntiesyndroom. Patiënten met ongecontroleerde humaan immunodeficiëntievirus (hiv) infectie (gedefinieerd als CD4+ T cel aantal

< 350 cellen/ µl).

Opmerking: Patiënten moeten gedurende ten minst vier weken een vastgestelde antiretrovirale therapie (ART) hebben gehad en een virusbelasting hebben van < 400 kopieën/ml voorafgaand aan de inschrijving. Als de lagere limiet van detectie van de hiv-belastingtest in het centrum hoger is dan 400 kopieën/ml of met eenheden anders dan kopieën/ml, dan worden patiënten met een virusbelastingresultaat lager dan de lagere limiet van detectie in het centrum beschouwd als geschikt. Proefpersonen met onbekende hiv-infectiestatus die niet akkoord gaan met het ondergaan van een hiv-test komen niet in aanmerking voor deelname.

- Proefpersonen met actieve chronische hepatitis B- of actieve hepatitis C-infectie, waaronder proefpersonen die positief zijn voor het hepatitis B-opervlakteantigeen (HBsAg) of hepatitis C-virus (HCV)-antilichaam bij de screening, komen niet in aanmerking tot verdere zekere kwantitatieve testen van het hepatitis B-virus (HBV)-DNA (bijv. ≤ 2500 kopieën/ml of 500 IE/ml) en HCV RNA-testen (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: Als een proefpersoon een negatieve HBsAg-test en een positieve totale HBcAb-test bij de screening heeft, moet ook een HBV DNA-test worden uitgevoerd om te bepalen of de proefpersoon een HBV-infectie heeft.

Proefpersonen 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 proefpersonen 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 (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 van het onderzoeksmiddel
- Voorgeschiedenis van myocardinfarct in de 6 maanden voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksmiddel
- Hartziekte of congestief hartfalen van New York Heart Association (NYHA) klasse III of IV, waarvoor medicatie nodig is
- Ongecontroleerde hartritmestoonissen, voorgeschiedenis van of actieve ventriculaire aritmie waarvoor medicatie nodig is
- Symptomatische coronaire hartziekte of onstabiele angina pectoris

9. Gemiddeld gecorrigeerd QT-interval in rust (QTc) van > 470 msec verkregen van elektrocardiogrammen (ECG's) in drievoud, aan de hand van de door de

ECG-machine afgeleide formule van Fridericia (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, derdegraads 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 eerstegraadsfamilieleden, ernstige hypokaliëmie, hartfalen) of huidig gebruik van de geneesmiddelen die kunnen leiden tot een verlengd QT-interval
11. Symptomatische hypercalciëmie waarvoor voortgezet gebruik van bisfosfonaattherapie of denosumab nodig is
12. Traumatisch letsel van belang of belangrijke chirurgische ingreep binnen 4 weken voorafgaand aan dag 1 van cyclus 1
13. Proefpersonen 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 (waaronder diverticulitis)
14. Andere ziekten, 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 een onderzoeksmiddel, die van invloed kan zijn op de interpretatie van de resultaten, of waardoor de proefpersonen een hoog risico lopen op complicaties van de behandeling (bijv. ongecontroleerde hypertensie, actieve bloeding)
15. 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 de onderzoeksbehandeling
16. Palliatieve bestraling van botmetastasen binnen 2 weken voorafgaand aan de start van het onderzoeksmiddel
17. Niet-opgeloste toxiciteiten van eerdere behandeling (bijv. adjuvante chemotherapie) > graad 1 bij aanvang van het onderzoeksmiddel, met uitzondering van alopecie en eerdere platinatherapie-gerelateerde graad 2 neuropathie
18. Voorgeschiedenis van andere maligniteit binnen 3 jaar voorafgaand aan de screening, met uitzondering van proefpersonen 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 of ductaal carcinoom in situ)
19. Zwanger zijn, borstvoeding geven of van plan zijn zwanger te worden tijdens het onderzoek of binnen 60 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel
20. Gebruik van een krachtige cytochroom P450 3A4 (CYP3A4)-remmer in de 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksmiddel of een krachtige CYP3A4-inductor binnen 21 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksmiddel
21. 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 onderzoeksmiddel, of als men verwacht dat deze tijdens het onderzoek zullen worden gebruikt

22. Voorgeschiedenis van allergische reacties op furmonertinib of andere bestanddelen, inclusief excipiënten van het preparaatonderzoeksmiddel furmonertinib

23. Voorgeschiedenis van allergische reacties op pemetrex

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	15-06-2023
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Furmonertinib Mesylate
Generieke naam:	Furmonertinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2023
Soort:	Eerste indiening
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
Ander register	NCT0560770
CTIS	CTIS2022-502977-41-00
EudraCT	EUCTR2022-002006-24-NL
CCMO	NL82942.041.23