

Een fase III, open-label, multicenter onderzoek naar avelumab (MSB0010718C) versus docetaxel bij deelnemers met niet-kleincellige longkanker die progressie vertoonden na een platinumbevattend doublet

Gepubliceerd: 18-06-2015 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

Aantonen van superioriteit van avelumab versus docetaxel op het gebied van algehele overleving (OS - overall survival) bij deelnemers met PD-L1+, niet-kleincellige longkanker (NSCLC - non-small cell lung cancer) na falen van een platinumbevattend...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42011

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EMR 100070-004

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

niet-kleincellige longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck

Overige ondersteuning: Merck KGaA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: avelumab, docetaxel, MSB0010718C, niet-kleincellige longkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt voor het onderzoek is OS-tijd, gedefinieerd als de tijd (in maanden) vanaf de randomisatie tot de datum van overlijden.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten omvatten

- PFS-tijd volgens RECIST 1.1 en zoals vastgelegd door de IERC,
- BOR volgens RECIST 1.1 en zoals vastgelegd door de IERC,
- veranderingen in door de deelnemer gerapporteerde resultaten/kwaliteit van leven, zoals beoordeeld met behulp van de vragenlijsten EQ-5D en EORTC QLQ-C30 en module QLQ LC13, en
- het veiligheidsprofiel van de onderzoeksmiddelen, zoals gemeten door de incidentie van bijwerkingen, ernstige bijwerkingen, klinische laboratoriumbeoordelingen, vitale functies, lichamelijk onderzoek, ECG-parameters en ECOG PS.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Longkanker is de belangrijkste doodsoorzaak van kanker bij mannen en vrouwen in de VS en resulteert in meer kankersterfgevallen dan borstkanker, prostaatkanker, en darmkanker samen. De American Cancer Society schatte dat er in 2014 in de VS alleen 224.210 nieuwe gevallen van longkanker zouden zijn, en dat er 159.260 mensen zouden sterven als gevolg van hun longkanker(2). Wereldwijd werden in 2012 ongeveer 1,8 miljoen nieuwe gevallen van longkanker gediagnosticeerd, ongeveer 13% van het totaal van alle nieuw gediagnosticeerde kankers (3). Niet-kleincellige longkanker (NSCLC) neemt ongeveer 80% van alle gevallen van longkanker voor zijn rekening.

Voor NSCLC zijn de resultaten van de standaardbehandeling slecht, behalve bij de meest gelokaliseerde kankers waar chirurgie en/of gecombineerde modaliteitentherapie genezing kan bieden bij een klein percentage van patiënten. In het gevorderde stadium van de ziekte biedt chemotherapie een bescheiden voordeel, hoewel de algehele overleving slecht is. Er zijn 5 middelen geïndiceerd voor de behandeling van gevorderde NSCLC in de tweedelijnsomgeving: docetaxel, pemetrexed en de tyrosinekinaseremmers (TKI's) erlotinib, gefitinib, en crizotinib. Deze middelen hebben een algehele responspercentage < 10% in een niet-geselecteerde patiëntenpopulatie en er is toenemend bewijs dat suggereert dat chemotherapie de voorkeur verdient boven erlotinib en gefitinib, met name bij patiënten wiens tumoren geen epidermale groeifactorreceptor (EGFR) activerende mutaties herbergen.

De geprogrammeerde dood-1-receptor (PD-1) en PD-1 liganden 1 en 2 (PD-L1, PD-L2) spelen integrale rollen in de immuunregulering. Met expressie op geactiveerde T-cellen wordt PD-1 geactiveerd door PD-L1 en PD-L2 na expressie door stromacellen, tumorcellen, of beide, wat het afsterven van T-cellen en gelokaliseerde immuunonderdrukking initieert en mogelijk een immuuntolerante omgeving biedt voor tumorontwikkeling en groei. Omgekeerd kan remming van deze interactie lokale T-celresponsen verbeteren en antitumoractiviteit opleveren in niet-klinische diermodellen.

In de klinische setting is gerapporteerd dat een behandeling met antilichamen die de PD-1 * PD-L1 interactie blokkeren objectieve responspercentages oplevert van 7% tot 38% bij patiënten met gevorderde of gemetastaseerde vaste tumoren, met aanvaardbare veiligheidsprofielen. Met name bleken de reacties langdurig te zijn, met een duur van 1 jaar of langer bij de meerderheid van de patiënten.

Er zijn relatief weinig onderzoeken die kijken naar PD-L1-expressie bij NSCLC en schattingen van het aandeel patiënten met PD-L1 positieve (PD-L1+) tumoren lopen ver uiteen van 25% tot bijna 60%; echter, de behandeling van niet-geselecteerde patiëntenpopulaties met NSCLC met antilichamen gericht tegen PD-1 of PD-L1 vertoonde enige klinische activiteit, met 30 responsen geregistreerd bij 188 patiënten.

Het onderzoeksmiddel (IMP - Investigational Medicinal Product) voor het huidige onderzoek is avelumab (voorheen aangeduid als MSB0010718C), een volledig humaan

monoklonaal antilichaam van het immunoglobuline (Ig) G1-isotype. Dit anti-PD-L1 therapeutisch antilichaamconcept wordt ontwikkeld in oncologische settings door Merck KGaA, Darmstadt, Duitsland en door diens dochteronderneming EMD Serono R&D, Billerica, MA, VS. Avelumab bindt selectief aan PD-L1 en blokkeert competitief de interactie ervan met PD-1. In vergelijking met anti-PD-1 antilichamen die zich op T-cellen richten, richt avelumab zich op tumorcellen, en daarom worden er minder bijwerkingen van verwacht, waaronder een lager risico op auto-immuungerelateerde veiligheidsproblemen, omdat een blokkade van PD-L1 de PD-L2 * PD-1 route intact laat om perifere zelftolerantie te bevorderen.

Doel van het onderzoek

Aantonen van superioriteit van avelumab versus docetaxel op het gebied van algehele overleving (OS - overall survival) bij deelnemers met PD-L1+, niet-kleincellige longkanker (NSCLC - non-small cell lung cancer) na falen van een platinumbevattend doublet (positiviteit bepaald via een begeleidende diagnostische test die in ontwikkeling is (PD-L1 - programmed death ligand))

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, internationaal, gerandomiseerd, open label, fase III-onderzoek bij deelnemers met lokaal lokaal gevorderde niet-reseceerbare, gemetastaseerde of recidiverende NSCLC die progressie vertoonden na een platinumbevattend doublet.

Ongeveer 650 deelnemers, waaronder 522 PD-L1-assay-positieve deelnemers, worden in een verhouding 1:1 gerandomiseerd naar het ontvangen van

- avelumab in een dosis van 10 mg/kg in de vorm van een 1 uur durende intraveneuze (IV) infusie elke 2 weken, of
- docetaxel in een startdosis van 75 mg/m² (volgens label) via IV-infusie elke 3 weken.

Deelnemers worden gestratificeerd volgens PD-L1-assay-status (positieve versus negatieve expressie in tumorcellen), NSCLC-histologie en epidermale groeifactorreceptor (EGFR)-status (plaveiselcel versus niet-plaveiselcel EGFR normale versus niet plaveiselcel EGFR-activerende mutaties).

Er vinden elke 6 weken tumormetingen met computertomografie (CT-scan) of magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) plaats om de respons op de behandeling te bepalen. Er wordt gebruik gemaakt van een centraal beeldvormingslaboratorium voor het uitlezen en interpreteren van alle CT-/MRI-gegevens; de behandelingsbeslissingen worden echter genomen door de behandelende onderzoeker. De respons wordt geëvalueerd met behulp van RECIST 1.1 (response evaluation criteria in solid tumors, versie 1.1).

De behandeling wordt voortgezet tot ziekteprogressie, significante klinische achteruitgang, onaanvaardbare toxiciteit of tot aan een van de criteria voor

terugtrekking uit het onderzoek of stopzetting van het onderzoeksmiddel. Voor deelnemers die avelumab ontvangen, kan de behandeling na de initiële bepaling van ziekteprogressie volgens RECIST 1.1 worden voortgezet, als de prestatiestatus van de deelnemer stabiel is gebleven, de deelnemer naar het oordeel van de onderzoeker baat heeft bij de voortgezette behandeling en aan andere criteria in het protocol wordt voldaan. Deelnemers die avelumab ontvangen en die een volledige respons (CR - complete response) hebben ervaren, moeten na de bevestiging naar het oordeel van de onderzoeker minimaal 6 en maximaal 12 maanden worden behandeld. Als de onderzoeker van oordeel is dat een deelnemer baat heeft bij een behandeling langer dan 12 maanden, is dit mogelijk toegestaan na bespreking met de sponsor. In het geval dat een deelnemer met bevestigde CR terugvalt na het stoppen van de behandeling maar vóór het einde van het onderzoek, wordt één herstart van de behandeling toegestaan ter beoordeling van de onderzoeker en na akkoord van de medische monitor. Om in aanmerking te komen voor herbehandeling, mag de deelnemer geen toxiciteit hebben ervaren die heeft geleid tot stopzetting van de initiële avelumab-behandeling. Deelnemers die de behandeling herstarten blijven in het onderzoek en worden behandeld en gemonitord volgens het protocol en het 'tot progressie'-schema in het beoordelingschema.

Patiënten toegewezen aan docetaxel krijgen geen toestemming om over te schakelen op avelumab, zolang de superioriteit van avelumab versus docetaxel in termen van de primaire doelstelling niet is aangetoond in de geplande tussentijdse of de definitieve analyse.

Beslissingen over de medische behandeling van deelnemers worden genomen door de onderzoeker; de bepaling van secundaire eindpunten (respons en ziekteprogressie) vindt echter plaats op basis van centrale beeldvormingsbeoordeling en controle door een geblindeerde onafhankelijke commissie voor eindpuntcontrole (IERC - independent endpoint review committee).

Bijwerkingen (AE's - adverse events) worden voortdurend beoordeeld en geëvalueerd met behulp van de CTCAE v 4.03 (common technology criteria for adverse events, versie 4.03) van het National Cancer Institute (NCI).

Periodieke evaluaties van de onderzoeksgegevens worden uitgevoerd door een onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole IDMC (Independent Data Monitoring Committee) om de veiligheid van de deelnemers en geldigheid en wetenschappelijke verdienste van het onderzoek te garanderen en de werkzaamheid bij de 75% tussentijdse analyse te beoordelen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- avelumab in een dosis van 10 mg/kg in de vorm van een 1 uur durende intraveneuze (IV) infusie elke 2 weken, of - docetaxel in een startdosis van 75 mg/m² (volgens label) via IV-infusie elke 3 weken.

Inschatting van belasting en risico

De risico-batenverhouding is zorgvuldig overwogen bij de planning van het onderzoek. Op basis van de op dit moment beschikbare niet-klinische gegevens en fase I-gegevens, is de uitvoering van het onderzoek te rechtvaardigen met de dosis en het doseringsregime van de avelumab zoals gespecificeerd in het protocol van dit klinisch onderzoek. Een IDMC zal de risico-batenverhouding doorlopend evalueren. Het onderzoek zal worden gestaakt in het geval van nieuwe bevindingen die een relevante achteruitgang van de risico-batenverhouding aangeven, die een voortzetting van het onderzoek niet zou rechtvaardigen.

De voornaamste bekende risico's van blootstelling aan avelumab zijn:

- infusiegerelateerde reacties en
- onregelmatige bijwerkingen.

Vanaf 5 november 2014 zijn twee infusiereacties van graad 4 gemeld van 480 patiënten (0,4%) behandeld met avelumab (zie sectie 3.3.1.1). Daarom zijn de reeds genomen maatregelen om het risico op infusiegerelateerde reacties/hypersensitiviteit te beperken, uitgebreid met een voor alle patiënten verplichte premedicatie met H1 receptor-blokkers en acetaminofen voorafgaand aan een infusie. Een premedicatieregime van 25 tot 50 mg difenhydramine en 500 tot 650 mg acetaminofen (IV of oraal equivalent) wordt aanbevolen vóór elke dosis van het onderzoeksmiddel. Het regime kan waar nodig aangepast worden op basis van lokale behandelingsnormen en richtlijnen.

Bovendien is er een potentieel risico op tumorlyssyndroom, omdat avelumab ADCC (Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity - van antilichamen afhankelijke celgemedieerde cytotoxiciteit) kan opwekken.

Zoals hierboven vermeld zijn in onderzoeken met antilichamen die de PD-1 * PD-L1-interactie blokkeren, objectieve responspercentages gerapporteerd van 7% tot 38% bij patiënten met gevorderde of gemetastaseerde vaste tumoren, met een responsduur van 1 jaar of langer bij de meerderheid van de patiënten.

Verder vertoonde een recente momentopname in onderzoek EMR100070-001 bij deelnemers met NSCLC die progressie hadden vertoond na platinumbevattende therapie (n=184 behandelde deelnemers met een minimale opvolgingstijd van ten minste 13 weken bij de afsluitdatum van 15 oktober 2014) een objectieve responsratio (ORR) van 12,0% (22 van 184 deelnemers; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 7,6%, 17,5%), waaronder 1 deelnemer met volledige respons (CR - Complete Response) en 21 patiënten met gedeeltelijke respons (PR - Partial Response). Daarnaast waren er 70 patiënten met stabiele ziekte (SD - Stable Disease), 68 deelnemers met progressieve ziekte (PD - Progressive Disease), en 24 deelnemers waren niet evalueerbaar. Achttien van de 22 responsen waren nog actief op de datum van cut-off voor deze analyse. Het begin van de respons was snel, met een eerste gedocumenteerde respons bij 11 van de 22 (50,0%) deelnemers voor week 7.

Gezien de suboptimale behandelingsmogelijkheden voor patiënten met recidiverende, lokaal gevorderde of gemetastaseerde NSCLC en het veiligheidsprofiel van avelumab zoals op dit moment aangetoond in lopende fase I-onderzoeken, wordt de risico-batenverhouding van behandeling met avelumab in de specifieke doelpopulatie als positief beschouwd.

Dit klinisch onderzoek wordt uitgevoerd in overeenstemming met het klinisch protocol, de ICH GCP-richtlijnen en de toepasselijke nationale regelgevende vereisten.

Contactpersonen

Publiek

Merck

Frankfurter Strasse 250
Darmstadt 64293
DE

Wetenschappelijk

Merck

Frankfurter Strasse 250
Darmstadt 64293
DE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Ondertekende, schriftelijke geïnformeerde toestemming voor de uitvoering van iedere onderzoeks gerelateerde procedure die geen deel uitmaakt van de standaardbehandeling van de patiënt
2. Mannelijke of vrouwelijke deelnemers * 18 jaar
3. Beschikbaarheid van een in formaline gefixeerd, in paraffine ingebed blok met tumorweefsel of 7 ongekleurde plakjes tumor geschikt voor evaluatie van PD-L1-expressie
4. Tumor evalueerbaar voor PD-L1-expressie naar oordeel van een centraal laboratorium
5. Deelnemers met histologisch bevestigde fase IIIb/IV of recidiverende NSCLC na ziekteprogressie
6. Deelnemers moeten progressie hebben vertoond na een aanvaardbare behandeling die als volgt wordt gedefinieerd:
 - a. Deelnemers moeten progressie hebben vertoond tijdens of na minimaal 2 cycli van 1 kuur van een combinatietherapie op platinum basis, toegediend ter behandeling van een gemetastaseerde ziekte. Een voorgeschiedenis van voortzetting (gebruik van een non-platinummiddel van de initiële combinatie) of overschakeling van (gebruik van een ander middel) onderhoudstherapie is toegestaan op voorwaarde dat zich geen progressie heeft voorgedaan na de initiële combinatie. Wisselen van geneesmiddel tijdens de behandeling om toxiciteiten onder controle te krijgen is ook toegestaan op voorwaarde dat zich geen progressie voordeed na de initiële combinatie
 - OF
 - b. Deelnemers moeten progressie hebben vertoond binnen 6 maanden na het voltooien van adjuvante, neoadjuvante of definitieve chemotherapie op platinumbasis of gelijktijdige chemoradiatie voor lokaal gevorderde ziekte
7. Deelnemers met niet-plaveiselcel NSCLC of onbekende EGFR-mutatiestatus moeten worden getest (lokaal laboratorium of centraal laboratorium indien lokaal testen niet mogelijk is). Voor deelnemers met een tumor die een activerende EGFR-mutatie herbergt, is een aanvaardbare eerdere behandeling ook gedefinieerd als een behandeling met een op EGFR gerichte tyrosinekinase-remmer (TKI - tyrosine kinase inhibitor) toegediend vóór of na de behandeling met combinatie-chemotherapie op platinumbasis zoals hierboven gedefinieerd. Deelnemers met een tumor die een activerende EGFR-mutatie herbergt moeten hebben gefaald voor het doublet op platinumbasis en voor de op EGFR gerichte TKI. Behandeling met meer dan 1 op EGFR gerichte TKI is aanvaardbaar
8. ECOG PS van 0 tot 1 bij start in het onderzoek
9. Geschatte levensverwachting van meer dan 12 weken
10. Adequate hematologische functie gedefinieerd door het aantal witte bloedcellen (WBC - white blood cell count) * $2,5 \times 10^9/l$ met absoluut aantal neutrofielen (ANC - absolute neutrophil count) * $1,5 \times 10^9/l$, aantal lymfocyten * $0,5 \times 10^9/l$, aantal bloedplaatjes * $100 \times 10^9/l$ en hemoglobine * 9 g/dl (kunnen zijn getransfuseerd)
11. Adequate leverfunctie, gedefinieerd als een totaal bilirubineniveau * $1,0 \times$ de bovenlimiet van normaal (ULN - upper limit of normal) en aspartaataminotransferase- en alanineaminotransferaseniveaus (AST resp. ALT) * $2,5 \times$ ULN voor alle deelnemers.
12. Adequate nierfunctie gedefinieerd door een geschatte creatinineklaring > 30 ml/min volgens de Cockcroft-Gault-formule (of standaardmethode van lokale instelling)

13. Doeltreffende anticonceptie voor zowel mannelijke als vrouwelijke deelnemers als het risico op zwangerschap bestaat (opmerking: de effecten van het onderzoeksmiddel op de menselijke foetus in ontwikkeling zijn onbekend; daarom moeten vruchtbare vrouwen en mannen akkoord gaan met het gebruik van doeltreffende anticonceptie, gedefinieerd als 2 barrière-methoden, 1 barrière-methode met een zaaddodend middel, een spiraaltje of het gebruik van orale vrouwelijke anticonceptiva. Doeltreffende anticonceptie moet worden gebruikt 30 dagen voorafgaand aan de eerste toediening van het onderzoeksmiddel, tijdens de deelname aan het onderzoek en gedurende minstens 60 dagen na het stopzetten van de onderzoeksdeelname. Als een vrouw zwanger wordt of denkt dat ze zwanger is terwijl zij of haar partner deelneemt aan dit onderzoek, moet de behandelend arts onmiddellijk op de hoogte worden gebracht.)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Alleen in de Verenigde Staten worden deelnemers met een plaveiselcel-histologie uitgesloten.
2. Systemische antikankertherapie toegediend na ziekteprogressie tijdens of volgend op een combinatie op platinum basis met de volgende uitzondering: deelnemers bij wie de ziekte een activerende EGFR-mutatie herbergt en die een EGFR-inhibitor kregen NA minimaal 2 cycli met eerstelijns therapie op platinumbasis. Deelnemers met EGFR-testresultaat onbepaald of wild type, maar die eerder zijn behandeld met een TKI, komen niet in aanmerking tenzij ze opnieuw worden getest en worden bevestigd als positief voor activerende EGFR-mutatie
3. Deelnemers met niet-plaveiselcel-NSCLC bij wie de ziekte een herschikking van anaplastische lymfoomkinase (ALK) herbergt, komen niet in aanmerking voor deelname aan dit onderzoek. Deelnemers met onbekende ALK-status moeten worden getest op ALK-herschikking (lokaal laboratorium, of centraal laboratorium als lokaal testen niet mogelijk is) en moeten worden bepaald als wild type ALK om voor dit onderzoek in aanmerking te komen
4. Eerdere behandeling met op antilichaam/medicatie gerichte T cel coregulatorische proteïnen (immuun-checkpoints) zoals PD-1, PD L1 of cytotoxische T lymfocyten antigeen-4 (CTLA-4). Eerdere therapie met een kankervaccin is aanvaardbaar
5. Gelijktijdige antikankerbehandeling (bijv. cytoreductietherapie, radiotherapie [met uitzondering van palliatieve botgerichte radiotherapie], immuuntherapie of cytokinetherapie, behalve erytropoëetine)
6. Zware chirurgische ingreep ongeacht de reden, behalve diagnostische biopsie, binnen 4 weken voor randomisatie en/of als de deelnemer binnen 4 weken voor randomisatie nog niet volledig is hersteld van de operatie
7. Deelnemers die om welke reden dan ook immuunonderdrukkende middelen (zoals steroïden) krijgen moeten deze middelen afbouwen vóór de start van de onderzoeksbehandeling (met uitzondering van patiënten met adrenerge insufficiëntie die hun corticosteroïden in een fysiologische vervangingsdosis mogen blijven ontvangen, equivalent aan < 10 mg prednison per dag). Opmerking: Deelnemers die bisfosfonaten of denosumab krijgen, komen in aanmerking als de behandeling werd opgestart minstens 14 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel
8. Alle deelnemers met hersenmetastasen, tenzij ze voldoen aan de volgende criteria:

- a. de hersenmetastasen zijn lokaal behandeld en
- b. er zijn geen actuele neurologische symptomen die verband houden met de hersenlokatie van de ziekte (verschijnselen die een gevolg zijn van de behandeling van de hersenmetastasen zijn aanvaardbaar)
- 9. Eerdere kwaadaardige ziekte (anders dan NSCLC) in de afgelopen 5 jaar met uitzondering van basaal carcinoom of plaveiselcelcarcinoom van de huid of carcinoma in situ (blaas, baarmoederhals, colorectaal, borst)
- 10. Eerdere orgaantransplantatie, inclusief allogene stamceltransplantatie
- 11. Significante acute of chronische infecties met inbegrip van onder andere:
 - * bekende voorgeschiedenis van een positieve test voor humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of bekend verworven immunodeficiëntiesyndroom (aids)
 - * positieve test voor HBV of HCV, wat wijst op een acute of chronische infectie (test dient te worden afgelegd bij screening)
- 12. Actieve auto-immuunziekte die zou kunnen verergeren bij het ontvangen van een immunostimulerend middel:
 - a. deelnemers met diabetes type I, vitiligo, psoriasis, hypo- of hyperthyreoïdie waarvoor geen immunosuppressieve behandeling is vereist, komen in aanmerking
 - b. deelnemers die een hormonensubstitutie met corticosteroiden nodig hebben, komen in aanmerking als de steroiden alleen worden toegediend met hormonensubstitutie als doel en in een dosis * 10 mg of 10 mg equivalent prednison per dag
 - c. toediening van steroiden via een toedieningsweg waarvan bekend is dat deze in een minimale systemische blootstelling resulteert (topisch, intranasaal, intra-oculair of inhalatie) is aanvaardbaar
- 13. Eerdere of actuele toediening van systemische steroiden voor behandeling van een acuut allergisch fenomeen is aanvaardbaar, voor zover wordt verwacht dat toediening van steroiden binnen 14 dagen wordt afgerond of dat de dagelijkse dosis na 14 dagen kleiner is dan * 10 mg per dag van het equivalent prednison
- 14. Bekende ernstige overgevoeligheidsreacties voor monoclonale antilichamen (graad * 3 NCI CTCAE versie 4.03), een voorgeschiedenis van anafylaxie of ongecontroleerde astma (d.w.z. 3 of meer kenmerken van partieel gecontroleerde astma)
- 15. Voorgeschiedenis van overgevoeligheidsreactie voor taxanen
- 16. Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor polysorbaat 80 die heeft geleid tot onaanvaardbare toxiciteit die de stopzetting van de behandeling vereiste
- 17. Aanhoudende toxiciteit in verband met eerdere therapie van graad > 1 NCI-CTCAE versie 4.03 (uitgezonderd neuropathie, zie exclusiecriterium #18)
- 18. Neuropathie * graad 3
- 19. Zwangerschap of borstvoeding
- 20. Bekend alcohol- of drugsmisbruik
- 21. Klinisch significante (d.w.z. actieve) cardiovasculaire ziekte: cerebrovasculair accident/beroerte (< 6 maanden voor de inschrijving), myocardinfarct (< 6 maanden voor inschrijving), instabiele angina, congestief hartfalen (New York Heart Association Classification klasse * II) of ernstige hartritmestoornissen die medicatie vereisen
- 22. Alle andere significante ziekten (bijvoorbeeld inflammatoire darmziekte) die volgens de onderzoeker de tolerantie van de deelnemer voor de onderzoeksbehandeling kunnen hinderen
- 23. Elke psychiatrische aandoening die het begrijpen of geven van geïnformeerde toestemming zou beletten

24. Inenting binnen 4 weken vóór de eerste dosis avelumab en tijdens het onderzoek is verboden, behalve voor toediening van geïnactiveerde vaccins (bijv. geïnactiveerde influenza-vaccins)

25. Rechtsonbekwaamheid of beperkte rechtsbekwaamheid

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	28-01-2016
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	avelumab
Generieke naam:	avelumab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	docetaxel
Generieke naam:	docetaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-06-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-11-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2014-005060-15-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02395172
CCMO	NL52081.078.15