

Een gerandomiseerd, open-label, fase 3-onderzoek in meerdere centra ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van avelumab (MSB0010718C) in combinatie met en/of na chemotherapie bij patiënten met voorheen onbehandelde epitheliale eierstokkanker

Gepubliceerd: 12-07-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Co-primaire doelstellingen: 1. Aantonen dat avelumab in combinatie met platinagebaseerde chemotherapie gevolgd door onderhoud met avelumab (groep C) superieur is aan platinagebaseerde chemotherapie op zich gevolgd door observatie (groep A) voor het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Ovarium- en eileideraandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45949

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

JAVELIN OVARIAN 100

Aandoening

- Ovarium- en eileideraandoeningen

Synoniemen aandoening

eierstokkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: Pfizer

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Avelumab, Eierstokkanker, fase 3

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Progressievrije overleving (PFS), bepaald met geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (BICR) a.d.h.v. RECIST versie 1.1

Secundaire uitkomstmaten

*Werkzaamheid: Algehele overleving (OS), PFS met beoordeling door de onderzoeker alsook objectieve respons (Objective response, OR), duur van respons (DR), PFS bij onderhoud via beoordelingen van BICR en beoordeling door de onderzoeker, pathologische volledige respons (pathological Complete Response, pCR), PFS2 en PFS volgens de criteria van de Gynaecologische Kanker Intergroep (Gynecological Cancer Intergroup, GCIG)

*Veiligheid: Bijwerkingen (Adverse Events, AE's) (graad toegediend volgens NCI CTCAE v.4.03); afwijkende laboratoriumresultaten (gegradeerd volgens NCI CTCAE v.4.03); vitale functies (bloeddruk, hartslag); elektrocardiogrammen (ecg's)

*Patiëntgerapporteerd resultaten: FOSI 18 en EuroQoL5 Dimensie (EQ 5D 5L)

*Farmacokinetiek: FK-parameters, zijnde C_{dal}, C_{max}, verdelingsvolume (V_d), klaring (CL), gebied onder de concentratie-tijdcurve (AUC) voor avelumab,

paclitaxel en carboplatine, waar gegevens dit toestaan

*Immunogeniciteit: antilichamen tegen het geneesmiddel (anti-drug antibodies, ADA) en neutraliserende antilichamen (neutralizing antibodies, Nab) tegen avelumab

*Mogelijke voorspellende biomarkers in tumorweefsel, onder andere PD-L1-expressie en tumorinfiltrerende CD8+ T-lymfocyten, beoordeeld aan de hand van immunohistochemie (ICH).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Eierstokkanker (ovarian cancer, OC) is de belangrijkste doodsoorzaak bij gynaecologische kanker en de vijfde meest voorkomende oorzaak van overlijden bij vrouwen. Minder dan 40% van de vrouwen die gediagnosticeerd worden met eierstokkanker genezen.¹ De incidentie van eierstokkanker neemt toe met de leeftijd en komt het vaakst voor in het achtste levensdecennium. De mediane leeftijd op het moment van de diagnose is 63 jaar en 70% van de patiënten hebben de ziekte in een gevorderd stadium.² Hoewel de overlevingsverwachtingen op lange termijn erg hoog kunnen zijn indien de kanker vroeg wordt opgespoord en behandeld, blijft de overleving op lange termijn bij vrouwen met een diagnose van eierstokkanker slecht, wegens refractaire, resistente of terugkerende ziekte. De meesten sterven dan ook binnen 5 jaar.

Carboplatine in combinatie met paclitaxel is de huidige standaardzorg bij eerstelijnsbehandeling van epitheliale eierstokkanker (epithelial ovarian cancer, EOC) na tumorverkleinende operatie voor patiënten in stadium IC of hoger, en voor geselecteerde patiënten in stadium IA-B (die met hoge-graads of heldercellige histologie). Chemotherapie wordt in totaal 6-8 cycli toegediend.³ Volledige respons wordt bereikt bij ongeveer 75% van de patiënten, maar de meeste patiënten bezwijken uiteindelijk aan de ziekte met een mediane progressie-vrije overleving (PFS) van ongeveer 18 maanden. Daarom blijft er een hoge onbeantwoorde behoefte aan nieuwere middelen met vernieuwende werkingswijzen en combinatieregimes die het natuurlijke ziekteverloop van de ziekte kunnen wijzigen.

Recent zien we een toenemend gebruik van het dosisintensieve eerstelijns chemotherapieregime met wekelijks paclitaxel in combinatie met Q3W carboplatine.

De huidige standaardzorg bij eerstelijns onderhoudsbehandeling hangt af van de regio. Sommige patiënten krijgen bevacizumab in combinatie met chemotherapie, gevolgd door één jaar onderhoud met bevacizumab in regio's waar bevacizumab hiervoor goedgekeurd is. Voor een belangrijk aantal nieuw gediagnosticeerde patiënten blijft de standaardzorg een dubbele platinabevattende chemotherapie, gevolgd door observatie.

Geprogrammeerde dood-ligand 1 (PD L1, ook B7 H1 of CD274 genoemd) speelt een gekende rol bij het onderdrukken van T celrespons. De PD 1-receptor wordt uitgedrukt op geactiveerde CD4+ en CD8+ T-cellen. Door interactie met de liganden ervan, PD L1 en PD L2, levert PD 1 een reeks sterk remmende signalen om de werking van T-cellen af te remmen.

Avelumab* (MSB0010718C), een volledig humaan antilichaam van het immunoglobuline G1 (IgG1) isotype, richt zich specifiek op PD-L1, het ligand voor de PD-1-receptor, en blokkeert dit. In preklinische studies werd de verbeterde antitumorwerking van een combinatie van avelumab met chemotherapieën (gemcitabine, oxaliplatine, 5FU) aangetoond t.o.v. chemotherapie met een enkelvoudig middel.¹¹ Uit de eerste gegevens van de lopende studie naar eierstokkanker, EMR 100070 001, die wordt uitgevoerd door Merck KGaA/EMD Serono (EudraCT-nummer 2013 002834 19, NCT01772004) blijkt een totaal responspercentage (overall response rate, ORR) van 10,7% (8/75) en stabiele ziekte bij een bijkomend percentage van 44% (33/75) van de patiënten met gevorderde eierstokkanker.

Uit een voorlopige subgroepanalyse blijkt een toegenomen activiteit bij patiënten met lage tumorlast, weinig eerdere behandelingen, en platinagevoeligheid.¹² Daarom heeft avelumab het vermogen om het natuurlijke ziekteverloop te wijzigen in de onderhoudsperiode na eerstelijns-chemotherapie, wanneer de tumorlast klein is. Patiënten met minimale residuele ziekte worden beschouwd als de ideale kandidaten voor immunotherapiebenaderingen bij eierstokkanker.

Daarnaast zijn er nieuwe gegevens die de rationale van combinaties van immunologische checkpoint-remmers met chemotherapie ondersteunen. Men heeft gezien dat chemotherapie immunostimulerende eigenschappen heeft door stervende cellen te stimuleren neoantigenen en adjuvanten vrij te geven, waardoor de bevattelijkheid voor een immunologische aanval toeneemt, en immunosuppressieve cellen zoals T-regulerende cellen preferentieel verminderd worden. Kort gezegd, avelumab heeft een veelbelovende antitumoractiviteit vertoond bij patiënten met eierstokkanker die reeds zwaar behandeld zijn, en heeft het vermogen om de duur van respons te verbeteren op eerstelijns platinagebaseerde behandeling in combinatie met chemotherapie, en bij onderhoud.

Doel van het onderzoek

Co-primaire doelstellingen:

4 - Een gerandomiseerd, open-label, fase 3-onderzoek in meerdere centra ter beoordel ... 25-05-2025

1. Aantonen dat avelumab in combinatie met platinagebaseerde chemotherapie gevolgd door onderhoud met avelumab (groep C) superieur is aan platinagebaseerde chemotherapie op zich gevolgd door observatie (groep A) voor het verlengen van de progressie-vrije overleving (PFS) bij patiënten met nog onbehandelde epitheliale eierstokkanker (EOC).
2. Aantonen dat platinagebaseerde chemotherapie op zich gevolgd door onderhoud met avelumab (groep B) superieur is aan platinagebaseerde chemotherapie op zich gevolgd door observatie (groep A) voor het verlengen van PFS bij patiënten met nog onbehandelde EOC.

Secundaire doelstellingen

- *Groep C en groep B vergelijken met groep A bij patiënten met nog onbehandelde EOC, voor wat betreft algehele overleving (OS).
- *De antitumoractiviteit in elke behandelingsgroep evalueren.
- *Het algehele veiligheidsprofiel in elke behandelingsgroep evalueren.
- *De farmacokinetiek (FK) evalueren van paclitaxel en carboplatine op zich en in combinatie met avelumab.
- *De FK evalueren van avelumab op zich en in combinatie met carboplatine-paclitaxel (groep B en C).
- *De immunogeniciteit evalueren van avelumab op zich en in combinatie met carboplatine-paclitaxel (groep B en C).
- *Mogelijke voorspellende biomarkers evalueren voor gevoeligheid of resistentie voor avelumab in combinatie met en/of gevolgd door carboplatine-paclitaxel in nog onbehandeld tumorweefsel. Dit kan helpen bij het identificeren van subpopulaties van patiënten met de meeste kans op baat bij de behandeling.
- *Patiëntgerapporteerde resultaten (patient reported outcome, PRO) evalueren in elke behandelingsgroep bij patiënten met nog onbehandelde EOC, waaronder de beoordeling van bijwerkingen van de behandeling en ziektegerelateerde symptomen.

Verkennde doelstellingen

- *Voorspellende en/of farmacodynamische kenmerken verkennen van perifeer bloed en bijkomende biomarkers uit tumorweefsel die relevant kunnen zijn voor de werkingswijze van of resistentie voor avelumab in combinatie met en/of gevolgd door carboplatine-paclitaxel, onder andere biomarkers in verband met immuunrespons.
- *De antitumoractiviteit in elke behandelingsgroep verkennen, beoordeeld met immuungerelateerde RECIST (irRECIST) bij patiënten met nog onbehandelde EOC.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, open-label, internationale, multicentrische studie naar de werkzaamheid en veiligheid van avelumab in combinatie met en/of gevolgd door platinagebaseerde chemotherapie. Geschikte patiënten moeten nog onbehandelde, histologisch bevestigde epitheliale eierstokkanker (EOC) in graad III-IV hebben, eileiderkanker (fallopian tube cancer, FTC), of primaire peritoneale kanker (primary peritoneal cancer, PPC), en kandidaat zijn voor platinagebaseerde chemotherapie.

In deze fase 3 studie worden er ongeveer 951 patiënten die kandidaat zijn voor eerstelijns platinagebaseerde chemotherapie gerandomiseerd in een verhouding van 1:1:1 naar de volgende behandelingsgroepen:

- Groep A Enkel chemotherapie gevolgd door observatie
- Groep B Enkel chemotherapie gevolgd door behandeling met Avelumab
- Groep C Chemotherapie + Avelumab gevolgd door behandeling met Avelumab

De toewijzing naar groep A t.o.v. groep B wordt op het moment van randomisatie geblindeerd voor patiënten, onderzoekers en de sponsor tot afronding van de chemotherapie zoals beschreven in rubriek 5.1. Cross-over tussen behandelingsgroepen is niet toegestaan.

Als chemotherapiebasis wordt intraveneus carboplatine-paclitaxel gebruikt, bestaande uit om de 3 weken (Q3W) carboplatine en naar keuze van de onderzoeker ofwel Q3W ofwel wekelijks paclitaxel (zie verder). Als een paclitaxelregime eenmaal geselecteerd is voor een bepaalde patiënt, dan mag dit in de loop van de studie niet meer veranderd worden.

Patiënten kunnen geregistreerd worden ofwel na primaire tumorverkleinende chirurgie, ofwel voor aanvang van de neoadjuvante chemotherapie. De laatste groep krijgt tussentijdse tumorverkleinende chirurgie na 3 cycli chemotherapie (met of zonder avelumab, naargelang de randomisatie) en daarna de rest van de chemotherapie (met of zonder avelumab, naargelang de randomisatie).

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Groep A Enkel chemotherapie gevolgd door observatie - Groep B Enkel chemotherapie gevolgd door behandeling met Avelumab - Groep C Chemotherapie + Avelumab gevolgd door behandeling met Avelumab

Inschatting van belasting en risico

Informatie vermeld in de informatie voor proefpersonen (informed consent form):

Bijlage E: Mogelijke ongemakken en risico's gerelateerd aan het wetenschappelijk onderzoek

Risico's in verband met avelumab

Het onderzoeksmiddel, avelumab, kan bijwerkingen geven. Er zijn drie typen risico's in verband met avelumab: algemene tekenen en symptomen, reacties die optreden tijdens of na de infusie en bijwerkingen die te maken hebben met het immuunsysteem.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij 1738 patiënten behandeld met avelumab, volgens de resultaten van twee oncologie-onderzoeken bij patiënten met verschillende vaste tumoren.

Waargenomen bij tenminste 10% van de patiënten:

- * Algemene tekenen of symptomen: vermoeidheid; misselijkheid; zachte of

waterige ontlasting (diarree); obstipatie; verminderde eetlust; gewichtsvermindering; braken; laag aantal rode bloedcellen (bloedarmoede); buikpijn; hoesten; koorts; kortademigheid; zwelling van voeten en benen; rugpijn; gewrichtspijn.

* Reacties die optreden tijdens of na de infusie: kunnen zijn rillingen of schudden, koorts, opvliegers, rugpijn, buikpijn, kortademigheid of piepende ademhaling, daling van de bloeddruk, netelroos. Deze infusiereacties zijn meestal licht of matig en verdwijnen in het algemeen bij vertraging van of stoppen met de infusie en toediening van geneesmiddelen zoals anti-allergiemiddelen en pijnstillers. In sommige gevallen kunnen deze reacties ernstig of levensbedreigend zijn (bij minder dan 1% van de patiënten) en kan intensieve medische zorg vereist zijn

*

Bijwerkingen die te maken hebben met het immuunsysteem waargenomen bij 5% tot minder dan 10% van de patiënten

* Abnormale functie van de schildklier (kan te snel of te traag werken of ontsteking van de schildklier zijn): kan inhouden snelle hartslag; meer transpireren; extreme vermoeidheid; gewichtstoename of gewichtsverlies; haaruitval; veranderingen in stemming of gedrag, zoals geïrriteerdheid of vergeetachtigheid; het koud hebben; obstipatie; zwaardere stem.

* Ontsteking van de huid (uitslag): kan inhouden huiduitslag, jeukende huid, roodheid van de huid, blaren op de huid of huidschilders.

Bijwerkingen die te maken hebben met het immuunsysteem werden waargenomen bij 1% tot minder dan 5% van de patiënten

Ontsteking van de dikke darm (colitis): kan inhouden diarree (zachte ontlasting) of vaker ontlasting dan gebruikelijk; bloed in de ontlasting of donkere, teerachtige, kleverige ontlasting; ernstige pijn of gevoeligheid in de maagstreek (buik).

Ontsteking van de longen (pneumonitis): kan omvatten nieuw optredende of heviger hoest, kortademigheid, pijn op de borst.

Behalve bovengenoemde risico's zijn er ook bijwerkingen die te maken hebben met het immuunsysteem; deze worden waargenomen bij minder dan 1% van de patiënten:

Ontsteking van de lever (hepatitis): kan omvatten geel worden van de huid of het oogwit; ernstige misselijkheid of braken; pijn aan de rechterzijde van de maagstreek (buik); sufheid; donkere urine (theekleurig); sneller bloeden of een bloeduitstorting krijgen dan normaal; minder hongerig voelen dan gebruikelijk.

Ontsteking van de nieren (nefritis): kan omvatten minder plassen dan gebruikelijk; bloed in de urine; zwelling van de enkels; verlies van eetlust.

Verminderde functie van de bijnieren (klieren bovenop de nieren), wat het gevolg kan zijn van verminderde functie van de hypofyse (een klier in het hoofd): kan omvatten zeer lage bloeddruk; extreme vermoeidheid.

Verhoogd bloedsuiker (diabetes): kan omvatten vaker plassen dan gewoonlijk; zich hongriger of dorstiger voelen dan gewoonlijk, misselijkheid of braken,

pijn in de maagstreek (buik).

Ontsteking van de ogen (uveïtis): kan veranderingen in het zicht omvatten.

Ontsteking van de spieren (myositis): kan omvatten ernstige of aanhoudende spier- of gewrichtspijn; ernstige spierzwakte.

Ontsteking van het hart (myocarditis): kan omvatten pijn of een beklemmend gevoel op de borst; vermoeidheid; veranderingen in de hartslag zoals een snelle hartslag of het gevoel dat het hart een slag overslaat of een bonzend gevoel; zwelling van voeten en benen; ademhalingsproblemen.

Ontsteking van de zenuwen (Guillain-Barré syndroom): kan omvatten tintelende gewaarwordingen in armen en benen; zwakte in de benen die zich uitbreidt naar het bovenlichaam en kan leiden tot tijdelijke verlamming.

Risico's in verband met paclitaxel

Haarverlies, tintelingen, gevoelloosheid, brandende pijn in handen en voeten, lager bloedbeeld dat kan leiden tot een risico op infectie of bloeding, maagdarmklachten, roodheid of uitslag van de huid, vermoeidheid, misselijkheid en/of braken, diarree, bloedarmoede, hoofdpijn, wazig zien, donkerder worden van de huid of nagels, pijn in de spieren en gewrichten, zwelling, mondzweren, veranderingen in het ECG, trage hartslag, lage bloeddruk, plotselinge aanvallen, niet jeukende beschadigingen in de mond en/of slijmvliezen, koorts, tijdelijke veranderingen in bloedonderzoek dat leverfunctie meet, tijdelijke "blinde vlekken" in het gezichtsvermogen, ernstige uitslag die Steven-Johnson-syndroom wordt genoemd die koorts en rode zweertjes in uw mond en ogen kan veroorzaken.

Ernstige allergische reacties als gevolg van paclitaxel

Paclitaxel kan ernstige allergische reacties veroorzaken. Als u zo'n reactie ontwikkelt, kunt u last hebben van kortademigheid, lage bloeddruk, zwelling van de mond en uitslag. Deze reacties kunnen zeer zelden dodelijk zijn.

Risico op schade aan de foetus

Paclitaxel kan schade aan de foetus veroorzaken als het aan een zwangere vrouw wordt toegediend.

Risico's in verband met carboplatine

Tintelingen, gevoelloosheid, brandende pijn in handen en voeten, lager bloedbeeld dat kan leiden tot een risico op infectie of bloeding, misselijkheid en/of braken, vermoeidheid, haarverlies, zwak gevoel, verlies van kracht, pijn, mondzweren, lichte allergische reacties (blozen, uitslag, jeukende handen, voeten en borst), matige tot ernstige allergische reacties (sneller dan normale hartslag, kortademigheid, hoge of lage bloeddruk, zwelling van het gezicht en uitslag), cardiovasculaire veranderingen, veranderingen in de luchtwegen, tijdelijke veranderingen in bloedonderzoek dat nier- en leverfunctie meet, wazig zien, gehoorverlies, diarree.

Risico op schade aan de foetus

Carboplatine kan schade aan de foetus veroorzaken als het aan een zwangere vrouw wordt toegediend.

Risico's in verband met de onderzoeksprocedures

Risico's en mogelijke ongemakken die u door de onderzoeksprocedures kan ondervinden, zijn onder meer:

Bloedafname: Een bloedafname kan ontsteking van de ader, pijn, blauwe plekken, ongemak, roodheid, brandend gevoel of bloeding veroorzaken op de plaats waar de naald wordt ingebracht om bloed af te nemen. U kunt zich duizelig voelen of flauwvallen. Er bestaat een kleine kans op infectie.

Intraveneuze katheter: Het gebruik van een intraveneuze katheter kan pijn, blauwe plekken, stolling, bloeding, lekken van de geneesmiddeloplossing en mogelijk infectie op de plaats van de katheter veroorzaken.

Ecg: De risico's van een ecg kunnen huidirritatie en uitslag zijn door de gebruikte gel of door de aanwezigheid of verwijdering van de plakkers.

Botscan: Een botscan stelt u bloot aan een kleine dosis straling. Hoewel alle straling die u krijgt zich opstapelt doorheen een mensenleven, vormen kleine doses van botscans geen belangrijk risico voor uw gezondheid.

CT-scans: U kunt angst ondervinden door de nauwe of ingesloten ruimte tijdens een CT/MRI-scan. Er wordt u gevraagd niet te bewegen tijdens de test en om rustig te blijven en normaal te ademen. Een CT-scan stelt u bloot aan een kleine dosis straling. Hoewel alle straling die u krijgt zich opstapelt doorheen een mensenleven, vormt deze hoeveelheid straling geen belangrijk risico voor uw gezondheid.

Contrastvloeistof voor CT-scans: Contrastvloeistof wordt doorgaans geïnjecteerd wanneer u een CT-scan krijgt. De contrastvloeistof kan pijn of een brandend gevoel veroorzaken wanneer het wordt geïnjecteerd, en het kan de nierfunctie verslechteren bij patiënten die reeds een nieraandoening hebben of gedehydreerd zijn (niet genoeg vocht opgenomen die dag). De contrastvloeistof kan ook een allergische reactie veroorzaken die ernstig of levensbedreigend kan zijn.

MRI: Er bestaan risico's bij een MRI als u zwanger bent of een van de volgende hebt: een kunstmatige hartklep, pacemaker, metalen plaat, pin of ander metalen voorwerp in uw lichaam (inclusief kogel of granaatscherf). U kunt ook angstig worden door te liggen in een nauwe ruimte zonder te bewegen. De MRI-scan veroorzaakt geen pijn en stelt u niet bloot aan röntgenstraling.

Biopsie: De tumorbiopsieprocedures (alleen uitgevoerd als er geen gepast gearcheveerd tumormonster beschikbaar is of als u akkoord gaat met het geven van bijkomende monsters) kunnen samengaan met pijn, ongemak, bloeding, zwelling, littekenvorming, blauwe plekken en infectie. Om deze risico's te verminderen wordt de plaats van de biopsie verdoofd en worden steriele technieken gebruikt.

Risico's bij genetisch onderzoek: Het farmacogenomisch/biomarkeronderzoek dat kan worden uitgevoerd met uw weefsel- en bloedmonsters, omvat eventueel genetisch onderzoek. Er werden procedures opgezet om te garanderen dat resultaten uit genetisch onderzoek niet kunnen worden met u in verband

gebracht. Er bestaat echter een kleine kans dat informatie over uw deelname aan dit onderzoek u of uw familie negatief zou kunnen beïnvloeden als een genetische stoornis wordt ontdekt.

Bovendien kan uw arts u vragen om in het ziekenhuis te blijven tot zeer laat op de dag of om zelfs te overnachten om te voldoen aan de vereiste procedures.

Andere risico's

Omdat avelumab experimenteel is wanneer het afzonderlijk of in combinatie met chemotherapie wordt genomen, bestaan er misschien andere risico's die niet bekend zijn. Alle geneesmiddelen hebben een potentieel risico op een allergische reactie die levensbedreigend kan worden als deze niet meteen wordt behandeld. U moet onmiddellijk medisch hulp halen en contact opnemen met de onderzoeksarts als u denkt dat u een van de volgende symptomen van een ernstige allergische reactie hebt: ademhalingsproblemen of het zwellen van het gezicht, de mond, lippen, het tandvlees, de tong of nek. Andere allergische reacties kunnen bestaan uit uitslag, netelroos of blaren.

Het is belangrijk dat u alle symptomen en bijwerkingen die u krijgt meldt zodra ze optreden, of u nu wel of niet denkt dat ze door het onderzoeksmiddel zijn veroorzaakt. De telefoonnummers van het onderzoeksteam bevinden zich op de eerste pagina van dit document.

Risico's bij zwangerschap / Gebruik van anticonceptie

De effecten van avelumab op een zwangerschap of de borstvoeding zijn niet volledig bekend. Carboplatine en paclitaxel kunnen schade aan de foetus toebrengen wanneer het wordt gegeven aan zwangere vrouwen. Als u nu zwanger bent, van plan bent om zwanger te worden of borstvoeding geeft, mag u niet deelnemen aan dit onderzoek.

Als u kinderen kunt krijgen en seksueel actief bent, moet u consequent en correct anticonceptie gebruiken tijdens het onderzoek en gedurende 60 dagen na de laatste dosis avelumab (groep B en C). De onderzoeksarts zal de twee anticonceptiemethoden met u bespreken die u moet gebruiken terwijl u deelneemt aan dit onderzoek, en zal u helpen bij de keuze van de methoden die geschikt zijn voor u. De onderzoeksarts zal ook controleren of u begrijpt hoe u de anticonceptiemethoden moet gebruiken en kan dit met u doornemen bij elk onderzoeksbezoek.

Anticonceptiemethoden zijn zelfs als ze correct worden gebruikt niet perfect. Als u zwanger wordt tijdens het onderzoek, of u wilt stoppen met uw vereiste anticonceptie tijdens het onderzoek, moet u dit onmiddellijk melden aan de onderzoeksarts. U kunt de onderzoeksmiddelen niet meer krijgen maar u kunt in het onderzoek blijven als u stopt met de anticonceptie of als u zwanger wordt

Follow-up van zwangerschap

Als u zwanger wordt tijdens het onderzoek of in 60 dagen nadat u bent gestopt met avelumab of binnen 60 dagen nadat u bent gestopt met carboplatine en

paclitaxel, meld dit onmiddellijk aan de onderzoeksarts. Meld ook aan de arts die voor u zal zorgen tijdens de zwangerschap dat u deelnam aan dit wetenschappelijk onderzoek. De onderzoeksarts zal vragen of u of uw gynaecoloog bereid zijn om updates te geven over het verloop van de zwangerschap en de afloop ervan. Als u akkoord gaat, wordt deze informatie verstrekt aan de onderzoekssponsor voor veiligheidsfollow-up.

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

East 42nd Street 235
New York NY 10017
US

Wetenschappelijk

Pfizer

East 42nd Street 235
New York NY 10017
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen

(Inclusiecriteria)

1. Histologisch bevestigde epitheliale eierstok-, eileider- of primaire peritoneale kanker in Stadium III-IV (volgens AJCC/UICC TNM en de stadia van de Internationale Federatie voor Gynaecologie en Verloskunde (FIGO), editie 2014), inclusief maligne gemengde Mülleriaanse tumoren met een sterke sereuze component.
2. Patiënten moeten kandidaten zijn voor platinagebaseerde chemotherapie en voorheen onbehandeld zijn.
3. Patiënten moeten een chirurgische tumorverkleiningsprocedure hebben ondergaan of kandidaten zijn voor neoadjuvante chemotherapie.
 - a. Bij patiënten die na tumorverkleinende chirurgie worden ingeschreven, moet aan de volgende condities worden voldaan:
 - * De minimaal vereiste chirurgie is een buikchirurgie met een poging tot cytoreductie die weefsel voor histologische beoordeling opleverde en herkenning en documentatie van de primaire locatie en stadium.
 - * De patiënt moet maximaal 8 weken na de chirurgie worden gerandomiseerd.
 - b. Voor patiënten die kandidaten zijn voor neoadjuvante chemotherapie moet aan de volgende condities worden voldaan:
 - * Een kernweefselbiopsie (geen aspiratie met fijne naald) is vereist. Het weefsel moet consistent zijn met een tumor van Mülleriaanse oorsprong.
 - * Stadium III/IV gedocumenteerd via beeldvorming of chirurgie (zonder poging tot cytoreductie)
 - * CA125/CEA-waarde in het serum > 25 . Als de CA125/CEA-waarde in het serum < 25 is, dan moet onderzoek naar aanwezigheid van een primaire gastro-intestinale of borstmaligniteit negatief zijn (< 6 weken voorafgaand aan randomisatie).
 - * Planning van ontvangst van neoadjuvante chemotherapie met carboplatine-paclitaxel.
 - * Randomisatie moet binnen 8 weken na de diagnose plaatsvinden.
4. Beschikbaarheid van een gearcheveerd, met formaline gefixeerd, in paraffine ingebed (formalin-fixed, paraffin-embedded, FFPE) tumorweefselblok of minimaal 15 coupes. Als gearcheveerd FFPE-weefsel niet beschikbaar is, dan moet een de novo (d.w.z. fris) tumormonster worden verkregen volgens de lokale institutionele standaard voor tumorbiopsie.
5. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0-1 (zie Bijlage 2).
6. Leeftijd ≥ 18 jaar (of ≥ 20 jaar in Japan).
7. Adequate hematologische functie (absoluut aantal neutrofielen (absolute neutrophil count, ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$, Hgb ≥ 9.0 g/dl en aantal bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/l$).
8. Adequate leverfunctietesten (ALAT/ASAT $\leq 2,5 \times$ bovenlimiet van de normaalwaarde (Upper limit of normal, ULN), totaal bilirubineniveau in het serum $\leq 1,5 \times$ ULN).
9. Adequate nierfunctie door geschatte creatinineklaring ≥ 50 ml/min volgens de methode van Cockcroft-Gault.
10. Geschatte levensverwachting van minstens 12 weken.
11. Bewijs van een persoonlijk ondertekend en gedateerd informatie- en toestemmingsformulier, waarin is aangegeven dat de patiënt (of een wettelijk aanvaarde vertegenwoordiger) geïnformeerd is over alle relevante aspecten van het onderzoek.
12. Patiënten die bereid en in staat zijn zich te houden aan de geplande bezoeken, het behandelingsplan, laboratoriumtesten en andere onderzoeksprocedures.

13. Vruchtbare patiënten met risico op zwangerschap moeten instemmen met het gebruik van twee zeer doeltreffende anticonceptiemethoden gedurende het gehele onderzoek en ten minste 60 dagen na de laatste dosis van de toegewezen behandeling.

Niet-vruchtbare patiënten moeten voldoen aan ten minste één van de volgende criteria:

- * een gedocumenteerde hysterectomie en/of bilaterale ovariëctomie hebben ondergaan;
- * medisch bevestigd falen van de eierstokken ondervinden; of
- * de postmenopauzale status bereikt hebben, als volgt gedefinieerd: stopzetting van een regelmatige menstruatie gedurende ten minste 12 opeenvolgende maanden zonder alternatieve pathologische of fysiologische oorzaak; status kan worden bevestigd door een niveau van follikelstimulerend hormoon (FSH) in het serum dat de postmenopauzale staat bevestigt.

Alle andere patiënten (inclusief patiënten met tubaligaties) worden als vruchtbaar beschouwd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Niet-epitheliale tumoren of eierstoktumoren met laag maligne potentieel (d.w.z. borderlinetumoren).
2. Muceuze tumoren.
3. Patiënten voor wie, naar mening van de onderzoeker, een klinisch voordeel hebben aan bevacizumab als eerstelijns behandeling en voor hen waarvoor bevacizumab in deze setting is goedgekeurd en beschikbaar is.
4. Kanker waarvoor intraperitoneale cytotoxische chemotherapie gepland is.
5. Eerdere systemische antikankerbehandeling voor epitheliale eierstokkanker (epithelial ovarian cancer, EOC), eileiderkanker (fallopian tube cancer, FTC) of primaire peritoneale kanker (primary peritoneal cancer, PPC).
6. Eerdere immunotherapie met IL-2, IFN-* of anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 of anticytotoxisch T lymfocyt-geassocieerd antigeen 4 (anti-CTLA-4) antilichaam (inclusief ipilimumab), of enig ander antilichaam of geneesmiddel specifiek gericht op T-cel co-stimulatie of immuun-checkpoint signaalpaden.
7. Zware chirurgie (anders dan tumorverkleinende chirurgie) om welke reden ook binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie en/of incompleet herstel van chirurgie.
8. Gekende hersen-, leptomeningeale of ruggenmergmetastasen.
9. Huidig of eerder gebruik van immunosuppressieve medicatie binnen 7 dagen voorafgaand aan randomisatie, met uitzondering van de volgende: intranasale, geïnhaleerde, topische steroïden of lokale steroïdeninjecties (bijv. intra-articulaire); systemische corticosteroïden in fysiologische doses *10 mg/dag prednison of equivalent; steroïden als pre-medicatie voor overgevoeligheidsreacties [bijv. computertomografie (CT) pre-medicatiescan].
10. Actieve autoimmuunziekte die kan verslechteren bij ontvangst van immunostimulerende middelen, met uitzondering van patiënten met diabetes type I, vitiligo, psoriasis, hypo- of hyperthyreoïdie die geen immunosuppressieve behandeling vereist.
11. Gelijk welke van het volgende in de voorgaande 6 maanden: myocardinfarct, ernstige/onstabiele angina, bypass-implantaat van krans- of perifere slagader, symptomatisch congestief hartfalen, cerebrovasculair accident, transiënte ischemische

aanval, trombose van diepe aderen of symptomatische pulmonaire embolie.

12. Actieve en klinisch significante bacteriële, schimmel- of virale infectie, enige positieve test op hepatitis B-virus (HBV), hepatitis C-virus (HCV) die acute of chronische infectie (positieve test voor HBV oppervlakte antigeen of HVC RNA wanneer anti-HVC antilichaam screening test positief is) indiceert, bekend met een positief humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of verworven immunodeficiëntiesyndroom (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) gerelateerde ziekte.

13. Toediening van een levend vaccin binnen 30 dagen voorafgaand aan de onderzoeksdeelname.

14. Gekende ernstige overgevoeligheidsreacties op monoklonale antilichamen, carboplatine of paclitaxel of andere platinahoudende bestandsdelen (graad *3 volgens NCI CTCAE v4.03).

15. Voortdurende toxiciteit van graad >1 volgens NCI CTCAE v4.03 gerelateerd aan eerdere behandeling.

16. Eerdere maligne ziekte anders dan de in deze studie te onderzoeken doelmaligniteit in de afgelopen 5 jaar, met uitzondering van adequaat behandelde basale of plaveiselcelcarcinoom van de huid, cervixcarcinoom in situ, lobulair carcinoom in situ (LCIS) of ductaal carcinoom in situ (DCIS).

17. Patiënten die deel uitmaken van het personeel van het onderzoekscentrum dat rechtstreeks bij de uitvoering van het onderzoek is betrokken of hun familieleden, personeelsleden van het onderzoekscentrum die anderszins onder supervisie staan van de onderzoeker, of patiënten die medewerkers zijn van Pfizer en rechtstreeks bij de uitvoering van het onderzoek zijn betrokken.

18. Deelname aan andere klinische onderzoeken met experimentele geneesmiddel(en) binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie en/of tijdens onderzoeksdeelname.

19. Andere ernstige/ernstig acute of chronische medische aandoeningen, waaronder colitis, inflammatoire darmziekte en pneumonitis of een psychiatrische aandoening, waaronder recente (binnen het afgelopen jaar) of actieve suïcidale ideatie of gedrag, of afwijkende laboratoriumwaarde die mogelijk een verhoogd risico oplevert met betrekking tot deelname aan het onderzoek of toediening van het onderzoeksgeneesmiddel of die de interpretatie van de onderzoeksresultaten kan bemoeilijken en die, naar oordeel van de onderzoeker, de patiënt ongeschikt zou maken voor deelname aan dit onderzoek.

20. Zwangere patiënten of patiënten die borstvoeding geven.

21. Patiënten met bloedende tumoren.

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:	10-07-2017
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	N/A
Generieke naam:	Avelumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	13-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2015-003239-36-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02718417
CCMO	NL58129.058.16

Resultaten

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely