

EEN FASE 3-, GERANDOMISEERD, OPEN-LABEL ONDERZOEK IN MEERDERE CENTRA NAAR AVELUMAB (MSB0010718C) AFZONDERLIJK OF IN COMBINATIE MET GEPEGYLEERD LIPOSOMAAL DOXORUBICINE VERSUS GEPEGYLEERD LIPOSOMAAL DOXORUBICINE AFZONDERLIJK BIJ PATIËNTEN MET PLATINARESISTENTE/-REFRACTAIRE EIERSTOKKANKER

Gepubliceerd: 09-05-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Primaire doelstelling* Aantonen dat avelumab afzonderlijk of in combinatie met gepegyleerd liposomaal doxorubicine (PLD) superieur is aan PLD afzonderlijk bij verlengde totale overleving (Overall Survival, OS) bij patiënten met platinaresistente/-...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47622

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

JAVELIN OVARIAN 200

Aandoening

- Ovarium- en eileideraandoeningen

Synoniemen aandoening

platinaresistente/refractaire eierstokkanker / eierstok kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: Pfizer

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Avelumab, Eierstokkanker, fase 3, Platina

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt

* Totale overleving

* Progressie vrije overleving bepaald volgens een geblindeerd onafhankelijk

centrale beoordeler volgens RECIST version 1.1.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

* Werkzaamheid: objectieve respons (OR), duur van respons (DR) en

ziektecontrole (Disease Control, DC) zoals bepaald door de geblindeerde

onafhankelijke centrale controle (Blinded Independent Central Review, BICR) en

de onderzoeker [zoals beoordeeld door RECIST versie 1.1].

* Progressievrije overleving bepaald door onderzoeker volgens RECIST versie 1.1

* Veiligheid: bijwerkingen (AEs) (zoals geclassificeerd volgens NCI CTCAE v.4.03);

laboratoriumafwijkingen (zoals gecodeerd volgens NCI CTCAE v.4.03); vitale functies (bloeddruk, polsslag); elektrocardiogrammen (ecg's), ECHO of MUGA-scans.

* Farmacokinetiek: FK-parameters, inclusief C_{min} en C_{max} voor avelumab: C_{max}, distributievolume (V_d), klaring (clearance, CL), gebied onder de concentratie-tijdcurve (AUC) voor doxorubicine (PLD-monsters).

* Immunogeniciteit: incidentie van antilichamen tegen geneesmiddelen (anti-drug antibodies, ADA) en neutraliserende antilichamen (Nab) tegen avelumab.

* Kandidaat voorspellende biomarkers in tumorweefsel (met inbegrip van, maar niet beperkt tot, PD-L1-expressie en tumorinfiltrerende CD8+ t-lymfocyten zoals beoordeeld door immuunhistochemie (IHC)).

* Door de patiënt gemelde resultaten: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28 en EQ-5D-5L.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Eierstokkanker is de voornaamste doodsoorzaak van gynaecologische kanker en de vijfde meest vaak voorkomende oorzaak van kankermortaliteit bij vrouwen. De incidentie van eierstokkanker stijgt met de leeftijd en komt het meest voor in het achtste levensdecennium. De gemiddelde leeftijd op het moment van diagnose is 63 jaar en bij 70% van de patiënten is de aandoening gevorderd.³ Hoewel de verwachtingen voor langdurige overleving zeer hoog kunnen zijn als de kanker vroeg wordt ontdekt en behandeld, is het nog steeds zo dat bij vrouwen die de diagnose gevorderde eierstokkanker krijgen de 5-jaarsoverleving minder dan 30% is.

Men is van oordeel dat patiënten een platinagevoelige aandoening hebben als ze respons tonen op een eerstelijns platinatherapie en een terugvalvrije periode doormaken van langer dan 6 maanden na de laatste dosis platinatherapie. Platinaresistente ziekte wordt gedefinieerd door terugval tussen 0 tot 6 maanden na de laatste platinadosis. Platinarefractaire ziekte wordt

gedefinieerd door een gebrek aan respons op platinagebaseerde chemotherapie of terugval voor de voltooiing van de platinagebaseerde therapie.⁴⁹

Er bestaan geen zeer doeltreffende therapieën voor de platinaresistente/-refractaire doelgroep, hoewel niet-platinagerelateerde middelen een bescheiden anti-tumorwerkzaamheid hebben getoond bij een deelgroep van deze patiënten.

Geprogrammeerde celdood-1 (PD-L1, ook B7-H1 of CD274 genaamd) en de receptor ervan, PD-1, hebben een gekende rol in de onderdrukking van T-celresponsen. De PD-1-receptor heeft expressie op geactiveerd CD4+ en CD8+ T-cellen. Door interactie met de liganden ervan, PD L1 en PD L2, geeft PD-1 een reeks sterke remmende signalen om de T-celwerking te remmen.^{7,8,9}

Avelumab (MSB0010718C), een volledig humaan antilichaam van het isotype immunoglobine G1 (IgG1), richt zich specifiek op en blokkeert PD-L1, de ligand voor PD-1-receptor. In preklinische onderzoeken toonde de combinatie van avelumab met chemotherapieën een verbeterde anti-tumorwerking.¹ Preliminair gegevens uit het lopende eierstokkankeronderzoek EMR 100070 001, dat wordt uitgevoerd door Merck KGaA/EMD Serono (EudraCT-nummer 2013 002834 19, NCT01772004), toonden een objectieve respons (Objective Response Rate, ORR) van 10,7% (8/75) en een stabiele ziekte in een bijkomende 44% (33/75) van de patiënten met gevorderde eierstokkanker.

Bepaalde chemotherapiemiddelen, zoals doxorubicine, toonden immuunstimulerende eigenschappen.⁵⁷ Preklinische evaluatie van borsttumor- en sarcoomrespons op anthracyclines suggereerde dat immuunmechanismen bijdragen tot de remming van tumorgroei.⁵⁵

Bovendien correleerde de expressie van genen zoals CD8*, CD8*, en IFN-* met respons op anthracycline-chemotherapie bij patiënten met borstkanker.⁵⁵

Verhoogde blootstelling van tumor-antigenen als een resultaat van tumorceldood kan de activiteit verhogen van de immune-checkpointblokkade.⁵⁰ In preklinische onderzoeken toonde de combinatie van avelumab met chemotherapieën verbeterde anti-tumorwerking van chemotherapie (gemcitabine, oxaliplatin, 5FU).¹

Al deze waarnemingen samen suggereren dat de combinatie van anthracyclines met avelumab een bijkomend klinisch voordeel kan geven ten opzichte van elk middel afzonderlijk.⁵⁶

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

* Aantonen dat avelumab afzonderlijk of in combinatie met gepegyleerd liposomaal doxorubicine (PLD) superieur is aan PLD afzonderlijk bij verlengde totale overleving (Overall Survival, OS) bij patiënten met platinaresistente/-refractaire eierstokkanker.

* To demonstrate that avelumab given alone or in combination with PLD is superior to PLD alone in prolonging PFS in patients with platinumresistant/ platinum-refractory ovarian cancer.

Secundaire doelstellingen

* Evalueren van de anti-tumorwerking van avelumab afzonderlijk of in combinatie

4 - EEN FASE 3-, GERANDOMISEERD, OPEN-LABEL ONDERZOEK IN MEERDERE CENTRA NAAR AVELUM ...

met PLD ten opzichte van PLD afzonderlijk bij patiënten met eierstokkanker.

- * Evalueren van het volledige veiligheidsprofiel van avelumab afzonderlijk of in combinatie met PLD ten opzichte van PLD afzonderlijk bij patiënten met eierstokkanker.

- * Karakteriseren van de farmacokinetiek (FK) van doxorubicine (PLD-monsters) en avelumab indien samen toegediend, en beoordelen van de invloed van avelumab op de FK van doxorubicine (PLD-monsters) en de invloed van PLD op FK van avelumab.

- * Beoordelen van de immunogeniciteit van avelumab.

- * Evalueren van kandidaat voorspellende biomarkers voor gevoeligheid of resistentie voor avelumab afzonderlijk of PLD in combinatie met avelumab in tumorweefsel van de voorbehandeling, dat kan helpen bij de identificatie van patiëntsubdoelgroepen die heel waarschijnlijk baat zullen hebben bij de behandeling.

- * Vergelijken van de invloed van avelumab afzonderlijk of in combinatie met PLD ten opzichte van PLD afzonderlijk op door de patiënt gemelde resultaten (patient-reported outcomes, PRO) bij patiënten met eierstokkanker.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3-, gerandomiseerd, open-label onderzoek in meerdere centra en parallel met 3 subgroepen, waarin ongeveer 550 patiënten zullen worden gerandomiseerd in een 1:1:1 ratio om avelumab afzonderlijk, avelumab in combinatie met PLD of PLD afzonderlijk te ontvangen als volgt:

- * Subgroep A: avelumab afzonderlijk;

- * Subgroep B: avelumab plus PLD;

- * Subgroep C: PLD afzonderlijk.

- * Patiënten zullen worden gestratificeerd volgens de platinarefractaire of platinaresistente status, het aantal vroegere doseringsschema's (*1 vs. 2 of 3) en volumineuze aandoening (gedefinieerd als aanwezigheid van een tumor *5 cm) vs. geen van deze.

Onderzoeksproduct en/of interventie

> Subgroep A: avelumab afzonderlijk; > Subgroep B: avelumab plus PLD; > Subgroep C: PLD afzonderlijk.

Inschatting van belasting en risico

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

Risico's in verband met Avelumab

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

Bijwerkingen aan het immuun systeem zijn het gevolg van verhoogde activiteit van het immuunsysteem. De meeste van deze bijwerkingen zijn omkeerbaar, wat betekent dat ze stoppen zodra de behandeling met avelumab is gestaakt. In sommige gevallen kunnen deze reacties echter ernstig zijn (ongeveer 2% van de patiënten) en kunnen in zeldzame gevallen tot de dood leiden. De meer ernstige reacties vereisen behandeling met geneesmiddelen die de immuunsysteemfunctie verminderen, ook wel immunosuppressieve geneesmiddelen genoemd (zoals corticosteroïden of krachtige geneesmiddelen). In 10% of meer patiënten werden geen immuun bijwerkingen waargenomen.

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): 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.

Zeldzame risico*s bij het gebruik van Avelumab

Bijwerkingen die te maken hebben met het immuunsysteem (waargenomen bij minder dan 1% van de patienten):

- * 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 bloeditstorting 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 hongeriger 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.

Vaccinatierisico's

Levende vaccins (vaccins met een levend organisme zoals een levend virus) mogen niet worden gegeven binnen 30 dagen voor het begin van het onderzoek en tijdens het onderzoek.

Risico*s bij het gebruik van PLD

Zeer vaak voorkomend (10% of meer van de proefpersonen)

Leukopenie (laag aantal witte bloedcellen), Misselijkheid, Anemie, Stomatitis (ontsteking van de mond en lippen, bijvoorbeeld aften), Neutropenie (laag aantal neutrofielen, een soort witte bloedcel), Braken, Trombocytopenie (laag aantal bloedplaatjes), Alopecia (haaruitval), Anorexie, Huiduitslag
Constipatie, Asthenie (zwakte), Diarree, Hand-voetsyndroom (roodheid, zwelling en pijn op de handpalmen en/of voetzolen)

Vaak voorkomend (waargenomen bij meer dan 1% maar minder dan 10% van de proefpersonen) Faryngitis (keelontsteking), droge mond, infectie, winderigheid (gas), orale candidiasis (schimmelinfectie van de mond en/of keel), gingivitis (tandvleesontsteking), herpes zoster, smaakverandering, urineweginfectie, vesiculobulleuze uitslag (blaren), pruritus (jeuken van de huid), allergische reactie, exfoliatieve dermatitis, (inflammatoire huidaandoening), dehydratatie

(uitdroging), huidaandoening, cachexie (spieratrofie), maculopapulaire uitslag, paresthesie (gevoelloosheid of tintelen van de huid), zweten, hoofdpijn, acne, duizeligheid, huidzweer, neuropathie (schade aan de zenuwen wat zwakte, gevoelloosheid en pijn veroorzaakt), droge huid, hypertonie (verminderd vermogen van de spieren om uit te rekken), huidverkleuring, conjunctivitis (blindvliesontsteking), rugpijn, cardiovasculaire stoornis, myalgie (spierpijn), vasodilatatie (verwijding van de bloedvaten), dysurie (pijnlijk of moeilijk plassen), dyspneu, vaginitis (ontsteking van de vagina), meer hoesten, koorts, somnolentie (slaperigheid), pijn, buikpijn, rillingen, dyspepsie (verstoorde vertering), borstpijn, mondverzwering, malaise (niet lekker voelen), oesofagitis (ontsteking van de slokdarm), perifeer oedeem (ophoping van vocht die swelling veroorzaakt), misselijkheid en braken, gewichtsverlies, gastritis (ontsteking van de maag), dysfagie (moeilijk slikken)

Bijzondere waarschuwingen voor PLD:

Cardiomyopathie: hartschade, inclusief het acuut falen van de linker hartkamer, is een ernstig maar niet vaak voorkomend risico dat is gerelateerd aan hoeveel PLD u tot nog toe hebt genomen. Daarom wordt uw hartfunctie nauwgezet gecontroleerd tijdens het onderzoek.

Infusie-gerelateerde onderzoeken: milde tot ernstige reacties na een infusie zijn voorgevallen bij 1 op 11 patiënten die PLD kregen. Deze zijn onder andere: opvliegingen, kortademigheid of ademproblemen, zwellen van gezicht, hoofdpijn, rillingen, pijn op de borst, rugpijn, beklemd gevoel op de borst en keel, koorts, snelle hartslag, huiduitslag, cyanosis (blauwe of paarse verkleuring van de huid), syncope (flauwvallen), bronchospasme, astma, apneu en lage bloeddruk. De meeste hiervan kwamen voor tijdens de eerste infusie. U kunt hiertegen een antihistamine (H1-blokker) en paracetamol of een gelijkaardig geneesmiddel krijgen vóór elke PLD-infusie.

ANDERE RISICO'S

Omdat avelumab experimenteel is wanneer het afzonderlijk of in combinatie met PLD 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 dient onmiddellijk medisch hulp te halen en de onderzoeksarts te contacteren als u denkt dat u een van de volgende symptomen van een ernstige allergische reactie hebt: ademhalingsproblemen of het zwellen van het gezicht, mond, lippen, tandvlees, tong of nek. Andere allergische reacties kunnen bestaan uit uitslag, netelroos of blaren.

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

East 42nd Street 219
New York NY 10017
US

Wetenschappelijk

Pfizer

East 42nd Street 219
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 peritoneale kanker, inclusief kwaadaardige gemengde Müllerian tumoren met hoogwaardig sereuze component.
2. Platinaresistente/-refractaire ziekte, gedefinieerd als respectievelijk ziekteprogressie binnen 180 dagen na de laatst toegediende dosis platinatherapie (resistent), of gebrek aan respons of ziekteprogressie tijdens het ondergaan van de meest recente op platinagebaseerde therapie (refractair).
3. Ontving maximaal 3 systemische antikanker therapielijnen voor platinagevoelige ziekte, meest recent met platina, en geen eerdere systemische behandeling voor platinaresistente ziekte.
4. Meetbare ziekte volgens onderzoekersbeoordeling met ten minste 1 unidimensionele meetbare laesie volgend RECIST v.1.1 die niet eerder werd bestraald.

9 - EEN FASE 3-, GERANDOMISEERD, OPEN-LABEL ONDERZOEK IN MEERDERE CENTRA NAAR AVELUM ...
3-05-2025

5. Ten minste 18 jaar oud (* 20 jaar oud in Japan).
6. ECOG performancestatus (PS) van 0 tot 1.
7. Geschatte levensverwachting van minstens 3 maanden.
8. Verplichte tumor biopsie moet voorafgaand aan deelname bij alle patiënten worden uitgevoerd (tenzij er een gedocumenteerde klinische contra-indicatie is). Daarnaast moet de beschikbaarheid van gearhiveerde FFPE tumorweefsel worden bevestigd.
Als een patiënt tumorweefsel biopsie binnen 3 maanden voor deelname onderging zonder tussenliggende behandeling, en het monster wordt geleverd, dan is een nieuwe de novo tumor biopsie is niet vereist.
9. Voldoende beenmergfunctie, waaronder:
 - a. Absoluut aantal neutrofielen (ANC) * $1,5 \times 10^9/l$;
 - b. Aantal bloedplaatjes * $100 \times 10^9/l$;
 - c. Hemoglobine * 9 g/dl (kan een bloedtransfusie zijn).
10. Voldoende leverfunctie, waaronder:
 - a. totale bilirubinespiegel * 1,5 keer de bovenlimiet van normale waarde (ULN).
 - b. Aspartaataminotransferase (AST) en alanine-aminotransferase (ALT) * $2,5 \times$ ULN.
11. Voldoende nierfunctie zoals blijkt uit:
 - a. Creatinineklaring * 50 ml/min, zoals berekend door middel van de vergelijking van Cockcroft-Gault.
12. Zwangerschapstest op serum/urine (voor vrouwen die zwanger kunnen worden) negatief bij de screening.
13. Vruchtbare vrouwelijke patiënten met risico op zwangerschap moeten instemmen met het gebruik van twee zeer effectieve anticonceptiemethoden gedurende het gehele onderzoek en gedurende de volgende tijden na de laatste dosis van de toegewezen behandeling.
 - a. Patiënten die alleen avelumab krijgen: ten minste 60 dagen na de laatste dosis avelumab.
 - b. Patiënten die PLD krijgen (alleen of in combinatie met avelumab): ten minste 6 maanden na de laatste dosis PLD.
14. Patiënten die bereid en in staat zijn zich te houden aan de geplande bezoeken, het behandelingsplan, laboratoriumtesten en andere onderzoeksprocedures.
15. Bewijs van een persoonlijk ondertekend en gedateerd toestemmingsdocument, waarin is aangegeven dat de patiënt geïnformeerd is over alle relevante aspecten van het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Niet epitheliale tumor, of eierstoktumoren met laag maligne potentieel (d.w.z. borderlinetumoren).
2. Eerdere behandeling met een anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 of anticytotoxisch T lymfocyt-geassocieerd antigeen 4 (CTLA-4) antilichaam (waaronder ipilimumab, tremelimumab of enig ander antilichaam of geneesmiddel specifiek gericht op T-cel co-stimulatie of immuun-checkpoint signaalpaden).
3. Patiënten met PLD-resistente EOC, zoals blijkt uit gebrek aan respons of progressie binnen 6 maanden na de laatste dosis van PLD.

4. Bekende hersenmetastasen waarvoor corticosteroïden nodig zijn. Patiënten met eerder gediagnosticeerde hersenmetastasen zijn geschikt indien ze voorafgaand aan de start van het onderzoek hun behandeling hebben voltooid en van de acute effecten van bestralingstherapie of chirurgie zijn hersteld, ten minste 4 weken vóór aanvang van het onderzoek zijn gestopt met de corticosteroïdenbehandeling en neurologisch stabiel zijn.
5. Gelijktijdige antikankerbehandeling binnen 28 dagen vóór het begin van het onderzoek, bijv., cytoreductieve behandeling, bestraling (met uitzondering van palliatieve bestraling), immunotherapie of cytokinetherapie (met uitzondering van erytropoëetine); zware operatie binnen 28 dagen vóór begin van het onderzoek (met uitzondering van een diagnostische biopsie); gebruik van hormonale middelen binnen 7 dagen vóór het begin van het onderzoek; of gebruik van een onderzoeksgeneesmiddel binnen 28 dagen vóór het begin van het onderzoek. NB: patiënten die bisfosfonaat of denosumab krijgen zijn geschikt op voorwaarde dat ten minste 14 dagen vóór de start van het onderzoek met de behandeling werd begonnen.
6. Diagnose van gelijk welke andere maligniteit binnen 5 jaar voorafgaand aan registratie, behalve voor gepast behandelde basaalcel- of plaveiselcelhuidkanker, of in situ carcinoom van de borst of de cervix.
7. Een van de volgende aandoeningen, op dit moment of in de afgelopen 6 maanden: myocardiinfarct, congenitaal lang QT-syndroom, torsade de pointes, aritmie (waaronder ventriculaire tachycardie en ventriculaire fibrillatie, bradycardie gedefinieerd als < 50 spm), rechter bundeltakblok en linker anterior hemiblok (bifasciculair blok), instabiele angina, coronaire/perifere bypassoperatie, symptomatisch congestief hartfalen (CHF) New York Heart Association klasse III of IV), cerebrovasculair voorval, transiënte ischemische aanval (TIA) of symptomatische longembolie.
8. Bestaande hartritmestoornissen van NCI CTCAE graad * 3, atriumfibrilleren van elke graad, of QTcF-interval > 470 msec bij de screening (gemiddelde van ecg's in drievoud).
9. Linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) < 50% volgens MUGA of 2-D-echocardiografie.
10. Eerdere anthracyclinegerelateerde cardiotoxiciteit of eerdere blootstelling aan anthracycline die de limiet voor het leven benadert.
11. Eerdere orgaantransplantatie, inclusief allogene stamceltransplantatie.
12. Bekend met een positieve test op humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of verworven immunodeficiëntiesyndroom-gerelateerde ziekte (aids).
13. Een actieve infectie die systemische behandeling vereist.
14. Een hepatitis B-virus (HBV) of hepatitis C-virus (HCV) infectie op het moment van screening (positief HBV oppervlakte antigeen of HCV RNA wanneer anti-HCV antilichaam screening test positief is).
15. Toediening van een levend vaccin binnen 30 dagen voorafgaand aan de onderzoeksdeelname.
16. Huidig of eerder gebruik van immunosuppressiva binnen 7 dagen voorafgaand aan de randomisatie. De volgende zijn uitzonderingen op het exclusie criterium:
 - b. Intranasale, geïnhaleerde, topische steroïden, of lokale steroïde injecties (bijv. intra-articulaire injectie);
 - c. Systemische corticosteroïden met fysiologische doses niet hoger dan 10 mg/dag prednison of equivalent;
 - d. Steroïden als premedicatie voor overgevoeligheidsreacties (bijv. premedicatie voor een CT-scan).
17. Actieve autoimmuunziekte die kan verslechteren bij gebruik van immunostimulerende

middelen. Patiënten met diabetes type I, vitiligo, psoriasis, hypo- of hyperthyreoïdie ziekte die geen immunosuppressieve behandeling vereist komen in aanmerking.

18. Bekende ernstige overgevoeligheidsreacties op monoklonale antilichamen of liposomale preparaten. Bekend met overgevoeligheid voor enig bestanddeel in onderzoeksgeneesmiddelen.

19. Aanhoudende toxiciteit graad * 2 in verband met eerdere behandeling; sensorische neuropathie graad 2 of kaalheid is echter aanvaardbaar.

20. Ernstige gastro-intestinale aandoeningen zoals klinisch of radiologisch bewijs van darmobstructie binnen 4 weken vóór aanvang van het onderzoek, ongecontroleerde diarree in de afgelopen 4 weken vóór de opname, of voorgeschiedenis van inflammatoire darmziekte.

21. Een andere ernstig acute of chronisch medische aandoening inclusief pneumonitis, psychiatrische aandoening (binnen het afgelopen jaar) of actieve suïcidale ideatie of gedrag, of afwijkende laboratoriumwaarde die een verhoogd risico inhoudt met betrekking tot deelname aan het onderzoek of toediening van de onderzoeksbehandeling of die de interpretatie van de onderzoeksresultaten kan bemoeilijken en die de patiënt, volgens de onderzoeker, ongeschikt zouden maken voor deelname aan dit onderzoek.

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 gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-12-2016
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Caelyx
Generieke naam:	pegylated liposomal doxorubicin
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Doxil
Generieke naam:	pegylated liposomal doxorubicin
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	na
Generieke naam:	Avelumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-05-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-11-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-12-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-02-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-06-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-07-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-09-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-10-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-08-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Datum: 26-02-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2015-003091-77-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02580058
CCMO	NL56911.058.16