

Een fase II-, open-labelonderzoek naar de doeltreffendheid en veiligheid van domatinostat in combinatie met avelumab bij patiënten met gevorderd inoperabel/uitgezaaid merkelcelcarcinoom met progressie op anti-PD-(L)1-antilichaamtherapie - de MERKLIN 2-studie

Gepubliceerd: 29-05-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Doelen: Primair doel: het onderzoeken van de anti-tumor effectiviteit van dominostat in combinatie met avelumab in patiënten met een voortgeschreden inoperabel/uitgezaaid Merkelcelkanker met progressie op anti-PD-(L)1 antilichaam-monotherapie....

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49071

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MERKLIN 2

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Merkelcelkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: 4SC AG

Overige ondersteuning: Industry: 4SC a Munich/Germany-based Biopharmaceutical Company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Avelumab, Domatinostat, Merkel Cell Carcinoma (MCC)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair doel: het onderzoeken van de anti-tumor effectiviteit van dominostat in combinatie met avelumab in patiënten met een voortgeschreden inoperabel/uitgezaaid Merkelcelkanker met progressie op anti-PD-(L)1 antilichaam-monotherapie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelen: het onderzoeken van veiligheid, tolerantie, farmacokinetiek, avelumab anti-medicijn antilichamen (ADA) en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HrQoL).

Verkenningdoel: het onderzoeken van tumorweefsel op moleculaire eigenschappen in verband met klinische parameters/klinische resultaten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Onderzoeksopzet:

Fase II, multi-centraal, enkelarmig, open label met twee cohorten in overeenstemming met eerdere anti-PD-(L)1 antilichaam-monotherapie:

Cohort 1: progressie op avelumab (anti-PD-L1 antilichaam).

Cohort 2: progressie op een willekeurig anti-PD-1 antilichaam.

Doel van het onderzoek

Doelen:

Primair doel: het onderzoeken van de anti-tumor effectiviteit van dominostat in combinatie met avelumab in patiënten met een voortgeschreden inoperabel/uitgezaaid Merkelcelkanker met progressie op anti-PD-(L)1 antilichaam-monotherapie.

Secundaire doelen: het onderzoeken van veiligheid, tolerantie, farmacokinetiek, avelumab anti-medicijn antilichamen (ADA) en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HrQoL).

Verkenningdoel: het onderzoeken van tumorweefsel op moleculaire eigenschappen in verband met klinische parameters/klinische resultaten.

STUDIE RATIONALE

Onvervulde medische behoefte

Behandeling met avelumab of pembrolizumab zou een respons van ~ 33% kunnen bereiken bij voorbehandelde chemotherapie en tussen 40% en 60% bij niet eerder behandelde Merkelcelkanker-patiënten met chemotherapie [Nghiem, 2019; Kaufman, 2016; D'Angelo, 2018; EPAR Bavencio]. Niettemin en ongeacht de behandelingslijn, is een aanzienlijk aantal patiënten ofwel ongevoelig voor anti-PD- (L) 1 antilichaam monotherapie of ervaren een terugval van de ziekte na een periode van initiële respons terwijl deze nog steeds op anti-PD- (L) 1 antilichaam therapie zijn. Voor deze patiënten bestaan **geen verdere, goedgekeurde behandelingsopties; ze hebben een slechte prognose met een korte resterende levensverwachting van enkele maanden. In de klinische praktijk zullen de meeste van deze patiënten geïndividualiseerde chemotherapie of geen verdere op kanker gerichte behandeling ontvangen, maar de beste ondersteunende zorg.

Patiënten met recidiverende Merkelcelkanker, dat wil zeggen patiënten met een behandelingsrespons en opeenvolgende stopzetting van anti-PD-(L)1 antilichaamtherapie gedurende meer dan 3 maanden, mogen niet aan dit onderzoek deelnemen vanwege onzekerheden over hoe deze patiënten zullen reageren op het opnieuw starten van anti -PD-(L)1 antilichaam monotherapie.

Overwinnen van Tumor-ontsnappingsmechanismen

Recent onderzoek heeft aangetoond dat de immunologische ontsnapping van de tumor uit de immuunrespons van de gastheer een belangrijke rol speelt bij de resistentie tegen anti-PD-(L)1-antilichaamtherapie. Hierbij moeten de volgende mechanismen worden benadrukt in de context van Merkelcelkanker:

- MHC-I down-regeling:

Tumor-geassocieerde antigenen moeten worden gepresenteerd in de context van MHC-I-moleculen om immunologisch te worden herkend door CD8 T-cellen. Immunohistochemische evaluaties hebben een duidelijk lagere gereguleerde expressie van MHC-I aangetoond in combinatie met een verlaagd overeenkomstig mRNA-gehalte in Merkelcelkanker-tumorweefsel waaruit blijkt dat endogene T-celherkenning van Merkelcelkanker-tumorantigenen aanzienlijk is verstoord, om niet te zeggen volledig aangetast [Vandeven, 2016].

- T-celreactie:

Een robuuste intra-tumorale Merkelcelkanker-infiltratie met CD8-lymfocyten wordt geassocieerd met een opvallende 100% overleving in een studie met N = 146 patiënten [Iyer, 2011]. Bovendien hebben aanvullende onderzoeken ook aangetoond dat Merkelcelkanker-tumor-infiltrerende lymfocyten, waaronder CD3, CD8 T-cellen, geassocieerd zijn met een verbeterde algehele en ziekte-specifieke overleving. Belangrijk is dat, hoewel robuuste CD8-responsen geassocieerd zijn met een verbeterde uitkomst in Merkelcelkanker, slechts 4 tot 18% van de Merkelcelkanker-patiënten aanwezig is met significante CD8 + lymfocyten-infiltratie, wat suggereert dat de meeste Merkelcelkanker intra-tumorale CD8-infiltratie blokkeren als een middel om immuundetectie te ontwijken [Andea, 2008 ; Paulson, 2014].

- CD4 T-celpolarisatie:

In verschillende neuro-endocriene kankertypen wordt intra-tumorale infiltratie van CD4 T-cellen subtype Th1 sterk geassocieerd met goede klinische resultaten, als gevolg van inductie van IFN- γ -secretie die intra-tumorale priming en expansie van CD8 T-cellen vergemakkelijkt. Th1 CD4-cellen dienen ook voor het rekruteren van pro-inflammatoire NK- en type-I-macrofagen op de tumorplaats, waardoor robuuste anti-tumorimmunitet wordt georkestreerd. Verschillende experimentele benaderingen die een respons van het Th1 CD4-type bevorderen, hebben de eerste veelbelovende resultaten laten zien in Merkelcelkanker [Iyer, 2011].

Domatinostat activeert de antigeenpresenterende machinerie door MHC I- en MHC II-expressie op tumorcellen te verhogen en triggert tumorinfiltratie van cytotoxische T-cellen, voornamelijk Th1 CD4-cellen, resulterend in een verbeterde immunogeniciteit van de tumorcellen. Dit maakt de tumor en zijn micro-omgeving meer vatbaar voor behandeling met anti-PD-(L)1-antilichamen [Hamm, 2018, Song, 2019]. Het combineren van domatinostat met anti-PD-(L)1-antilichamen had betere effecten op de remming van tumorgroei in preklinische modellen. Deze synergetische immuunmodulerende effecten van domatinostat plus anti-PD-(L)1-remmers geven de voorkeur aan domatinostat als een unieke therapeutische partner in maligniteiten waarbij T-celinfiltratie in tumoren een hoofdrol speelt.

Avelumab-behandeling

De gegevens uit de JAVELIN Merkel 200-studie hebben

anti-PD-(L)1-controlepuntremming gedefinieerd als de nieuwe zorgstandaard voor patiënten met uitgezaaide Merkelcelkanker en avelumab was het eerste geneesmiddel dat in 2017 is goedgekeurd. Het tweede medicijn dat nu is goedgekeurd voor geavanceerd niet-resecteerbaar / gemetastaseerde Merkelcelkanker is pembrolizumab, een anti-PD-1-remmer, goedgekeurd door de FDA in januari 2019. Om rekening te houden met dit feit, mogen patiënten met eerdere anti-PD-1-antilichaambehandeling ook aan dit onderzoek deelnemen. Na deelname aan het onderzoek ontvangen alle patiënten echter domatinostat in combinatie met avelumab.

De anti-PD-(L)1-antilichaammonotherapie moet de laatste systemische therapie voor Merkelcelkanker zijn. Eén regel chemotherapie voorafgaand aan anti-PD-(L)1-antilichaammonotherapie of adjuvante anti-PD- (L) 1-antilichaammonotherapie in geval van eerdere RO-resectie is toegestaan.
Conclusie

Samenvattend wordt verwacht dat domatinostat een aanzienlijk klinisch potentieel heeft als epigenetische modifier die synergiseert met een anti-PD- (L) 1-antilichaam om een **anti-tumor immuunrespons te bereiken bij patiënten die vorderen met anti-PD- (L) 1-monotherapie. Deze fase II-studie is ontworpen om de werkzaamheid en veiligheid van domatinostat in combinatie te onderzoeken

Onderzoeksopzet

Fase II, multi-centrum, enkelarmig, open label onderzoek met twee cohorten geselecteerd op eerdere anti-PD-(L)1 antilichaam-monotherapie:

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten krijgen de onderzoeksmedicatie, welke uit de volgende twee componenten bestaan: • Domatinostat orale inname, 200 mg dagelijks tweemaal (BID) • Avelumab infusie 800 mg elke 2 weken (Q2W) Alle patiënten ontvangen de onderzoeksmedicatie op een open-label wijze. Tijdelijke onderbreking van de onderzoeksmedicatie (of een van de componenten) wordt toegestaan bij gevallen van behandlingsgerelateerde toxiciteiten of intoleranties.

Inschatting van belasting en risico

Domatinostat

Tot op heden zijn bij meer dan 1 patiënt de volgende bijwerkingen waargenomen:

- Effecten op bloedtellingen zoals:
 - o Bloedarmoede (verminderde zuurstof-transporterende capaciteit van het bloed); dit kan kortademigheid, vermoeidheid en vermoeidheid veroorzaken
 - o Verminderd aantal witte bloedcellen (deze maken deel uit van het immuunsysteem voor de verdediging tegen infecties, geassocieerd met een

verhoogd risico op infecties)

o Verminderd aantal bloedplaatjes (bloedplaatjes zijn betrokken bij de controle van bloedingen, bijvoorbeeld na verwondingen of chirurgie)

- Gastro-intestinale symptomen zoals winderigheid, constipatie, misselijkheid, braken, diarree (wat vochtverlies en een onbalans van mineralen in het bloed kan veroorzaken), droge mond
- Algemene symptomen zoals vermoeidheid, koorts, koude rillingen, slapeloosheid, duizeligheid, paresthesie, verminderde eetlust of ontsteking van slijmvliezen, hoest, perifeer oedeem (abnormale ophoping van vocht in bepaalde lichaamsweefsels; bijv. Zwelling van de benen)
- Huidreacties zoals uitslag en droge huid
- Veranderingen in laboratoriummetingen zoals leverfunctietests
- Overgevoelige/allergische reacties met symptomen als uitslag, rillingen, jeuk, koorts, misselijkheid, braken en lage bloeddruk. (In het geval van uitslag wegens een vermoede overgevoeligheidsreactie, kan er een huidbiopsie genomen worden om de oorzaak te weten komen).

Bij patiënten die werden behandeld met medicijnen uit dezelfde medicijnklasse als domatinostat (dwz histondeacetylaseremmers) zijn bepaalde veranderingen in het ECG waargenomen (een zogenaamd verlengd QT-interval) die in zeldzame gevallen kunnen leiden tot ernstige aritmieën (onregelmatige hartslag) tot hartstilstand. Tot op heden zijn dergelijke significante ECG-veranderingen niet waargenomen bij behandeling met domatinostat. Toch worden om veiligheidsredenen regelmatig ECG-opnamen gemaakt tijdens het onderzoek en tijdens de studiebehandeling. Vermijd co-medicatie waarvan bekend is dat deze het QT-interval kan verlengen en kan leiden tot ernstige hartritmestoornissen (onregelmatige hartslag). Uw onderzoeksarts zal met u de medicijnen bespreken die u mogelijk moet staken tijdens de onderzoeksbehandeling.

Avelumab

Drie soorten risico's zijn geassocieerd met avelumab: algemene tekenen en symptomen, reacties die optreden tijdens of na de infusie (zogenaamde infusiegerelateerde reacties) en immuunbijwerkingen.

De volgende algemene bijwerkingen zijn waargenomen bij $\geq 10\%$ van de patiënten onder 1738 patiënten die werden behandeld met avelumab volgens de resultaten van twee klinische onderzoeken bij patiënten met kanker:

Waargenomen bij 10% of meer van de patiënten

Vermoeidheid

Misselijkheid (misselijk voelen)

Diarree (vaak losse, waterige ontlasting)

Constipatie (moeite met ontlasting)

Verminderde eetlust

Infusiegerelateerde reactie

Gewicht is afgenomen

braken

Bloedarmoede (laag aantal rode bloedcellen)
Buikpijn
Hoesten
Pyrexia (koorts)
Dyspneu (kortademigheid)
Pruritus (jeuk) *
Perifeer oedeem (ophoping van vloeistof in het lichaam die zwelling veroorzaakt)

Musculoskeletale pijn (inclusief rugpijn, nekpijn)
Artralgie (gewrichtspijn)
Duizeligheid*
Hoofdpijn*
Hypertensie (verhoging van de bloeddruk) *
Urineweginfectie *

* bijwerkingen in de tabel, ook al treden ze op in minder dan 10%, omdat ze deel uitmaken van de productinformatie

Hoewel avelumab een volledig humaan eiwit is, kan het risico niet volledig worden uitgesloten dat allergische reacties of reacties in verband met de infusies tijdens of na de infusie kunnen optreden. Symptomen kunnen zijn: koude rillingen of beven, koorts, blozen, rugpijn, buikpijn, kortademigheid of piepende ademhaling, bloeddrukdaling en netelroos. Infusiegerelateerde reacties zijn al waargenomen tijdens behandeling met avelumab. Over het algemeen zijn deze reacties mild tot matig en verdwijnen over het algemeen met een vertraging of stopzetting van de infusie en met geschikte geneesmiddelen, maar bij minder dan 1% van de patiënten kunnen ernstige tot levensbedreigende reacties optreden, die geavanceerde cardiale levensondersteuning vereisen en kunnen mogelijk fataal zijn.

Ter voorkoming van infusiegerelateerde bijwerkingen en mogelijke allergische reacties ontvangt u 30 tot 60 minuten vóór de eerste infusies van avelumab een premedicatie van een antihistaminicum (zogenaamde H1-blokker) en een ontstekingsremmer (bijv. Paracetamol).

Bovendien zijn ook bijwerkingen waargenomen als gevolg van een verhoogde activiteit van het immuunsysteem. De onderstaande bijwerkingen kunnen tijdelijk, langdurig, permanent of de dood tot gevolg hebben. De meeste van deze bijwerkingen zijn echter omkeerbaar. Dat betekent dat ze stoppen zodra het medicijn wordt stopgezet. De ernstigere reacties vereisen behandeling met geneesmiddelen die de immuunsysteemfunctie verminderen, ook immunosuppressiva genoemd (zoals corticosteroïden of krachtigere geneesmiddelen).

De volgende immuun-gemedieerde bijwerkingen zijn waargenomen bij patiënten die het onderzoeksgeneesmiddel kregen en kunnen optreden, zoals:

Immuunbijwerkingen waargenomen bij 5% tot minder dan 10% van de patiënten

- Abnormale functie van de schildklier (kan een lage of hoge functie of ontsteking van de schildklier omvatten): kan een snelle hartslag omvatten; toegenomen zweten; extreme vermoeidheid; gewichtstoename of gewichtsverlies; haaruitval; veranderingen in stemming of gedrag zoals prikkelbaarheid of

vergeetachtigheid; het koud hebben; constipatie; stem wordt dieper.

- Ontsteking van de huid (uitslag): kan huiduitslag, jeukende huid, roodheid van de huid, blaren of vervelling omvatten.

Immuun bijwerkingen waargenomen bij 1% tot minder dan 5% van de patiënten

- Ontsteking van de dikke darm (colitis): kan diarree (losse ontlasting) of frequentere stoelgang dan normaal omvatten; bloed in ontlasting of donkere, teerachtige, plakkerige ontlasting; ernstige maagstreek (buik) pijn of gevoeligheid.
- Ontsteking van de longen (pneumonitis): kan nieuwe of verergerende hoest, kortademigheid, pijn op de borst omvatten.

Immuunkant waargenomen bij minder dan 1% van de patiënten

- Ontsteking van de lever (hepatitis): kan geelverkleuring van de huid of van het oogwit omvatten; ernstige misselijkheid of braken; pijn aan de rechterkant van het maaggebied (buik); slaperigheid; donkere urine (theekleurig); gemakkelijker bloeden of blauwe plekken krijgen dan normaal; minder hongerig voelen dan normaal.

- Ontsteking van de nieren (nefritis): kan urineren minder dan normaal omvatten; bloed in de urine; zwelling in enkels; verlies van eetlust.
- Lage functie van de bijniere (klieren bovenop de nieren), wat mogelijk te wijten is aan de verminderde functie van de hypofyse (een klier in het hoofd): kan een zeer lage bloeddruk omvatten; extreme vermoeidheid.
- Verhoging van de bloedsuikerspiegel (diabetes): kan vaker plassen dan normaal; meer honger of dorst hebben dan normaal, misselijkheid of braken, buikpijn (buik).
- Ontsteking van de ogen (uveïtis): kan veranderingen in het gezichtsvermogen omvatten.

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

- Ontsteking van het hart (myocarditis): kan pijn op de borst of benauwdheid omvatten; vermoeidheid; veranderingen in de hartslag, zoals snel kloppen, of een beat lijken over te slaan of een bonzend gevoel; zwelling van voeten en benen; ademhalingsproblemen.

- Ontsteking van de zenuwen (syndroom van Guillain-Barre): kan sensaties van 'spelden en naalden' in armen en benen omvatten; zwakte in benen die zich uitbreidt naar het bovenlichaam en kan leiden tot tijdelijke verlamming.

- Ontsteking van de alveesklier (pancreatitis): kan pijn in de bovenbuik, misselijkheid, braken, constipatie, gewichtsverlies, indigestie omvatten.

Enkele gevallen van immuun-gemedieerde pneumonitis, immuun-gemedieerde hepatitis, immuun-gemedieerde pancreatitis en immuun-gemedieerde myocarditis met fatale afloop zijn waargenomen met avelumab.

Contactpersonen

Publiek

4SC AG

Fraunhoferstrasse 22
Planegg-Martinsried 82152
DE

Wetenschappelijk

4SC AG

Fraunhoferstrasse 22
Planegg-Martinsried 82152
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. Leeftijd ≥ 18 jaar (bij ondertekening van ICF), mentaal en fysiek in staat en bereid tot het geven van geïnformeerde toestemming voor onderzoeksdeelname.
2. Histologisch bevestigd merkelcelcarcinoom (MCC).
3. ECOG prestatiestatus ≤ 1 .
4. MCC in een voortgeschreden, inoperabele fase III of metastatische fase IV (inclusief patiënten die chirurgische resectie hebben geweigerd of die niet in aanmerking komen voor een dergelijke chirurgische resectie)
[Opmerking: patiënten met PD post-R0 chirurgische resectie en anti-PD-(L)1 antilichaamhulpstof monotherapie van ten minste 12 weken komen in aanmerking, mits wordt voldaan aan inclusie criterium nr. 6]
5. RECIST v1.1 evalueerbare aandoening.

6. Progressie op voorgaande anti-PD-(L)1 antilichaam monotherapie binnen de afgelopen 12 weken voor de geplande eerste toediening van onderzoeksmedicatie, waarbij wordt voldaan aan ten minste een van de volgende criteria:

- Radiologische criteria:

- Detectie van nieuwe laesie(s) of

- Een toename van ten minste 20% in de som van de diameters; bovendien moet de som een absolute toename tonen van ten minste 5 mm.

- In gevallen van een niet-reseceerbare locoregionale tumor die niet via een scan kan worden gemeten, is bepaling met een meetlat toegestaan: een enkele, onbestraalde/onbehandelde laesie moet een diameter van > 10 mm hebben, een toename van ten minste 20% in de diameter en een absolute toename van ten minste 5 mm.

- Biopsie van nieuwe laesie(s) en histologische bevestiging van PD in geval van progressie tijdens behandeling met anti-PD-(L)1-hulpstof.

7. Bevestiging van PD niet eerder dan 4 weken na eerste beoordeling van PD bij eerdere anti-PD-(L)1 monotherapie.

[Opmerking: De bevestigingsscan kan de baselinescan voor dit onderzoek vormen, indien evalueerbaar voor RECIST v1.1 en indien deze tijdens de screeningfase kan worden uitgevoerd]

8. Voorafgaande behandeling met avelumab monotherapie (cohort 1) of een willekeurige anti-PD-1 antilichaam monotherapie (cohort 2) die voldoet aan de volgende minimum blootstellingscriteria:

- Anti-PD-(L)1 antilichaam toegediend elke 2 weken Q2W: ten minste 6 toedieningen in de afgelopen 6 maanden, de laatste dosis binnen 3 maanden voor de geplande eerste toediening van de onderzoeksmedicatie.

- Anti-PD-(L)1 antilichaam toegediend elke 3 weken Q3W: ten minste 4 toedieningen in de afgelopen 6 maanden, de laatste dosis binnen 3 maanden voor de geplande eerste toediening van de onderzoeksmedicatie.

- Anti-PD-(L)1 antilichaam toegediend elke 4 weken Q4W: ten minste 3 toedieningen in de afgelopen 6 maanden, de laatste dosis binnen 3 maanden voor de geplande eerste toediening van de onderzoeksmedicatie.

9. Patiënten moeten zijn behandeld met een anti-PD-(L)1 antilichaam therapie als de meest recente systemische anti-neoplastische therapie

10. Patiënten moeten zijn behandeld met goedgekeurde doses en schema's avelumab of anti-PD-1 antilichamen. Voor anti-PD-1 antilichamen voor onderzoek moeten patiënten zijn behandeld met de aanbevolen fase 2 dosis en schema.

11. Patiënten met metastasen in hersenen of centraal zenuwstelsel komen in aanmerking, indien asymptomatisch, chirurgisch behandeld, volledige hersen- of stereotactische radiotherapie, klinisch stabiel (ten minste gedurende een periode van 2 maanden voor ondertekening ICF) en voor wie geen voortgezette steroïdetherapie noodzakelijk is.

[Opmerking: patiënten met bekende leptomeningeale carcinomatose moeten worden uitgesloten]

12. Lokaal voortgeschreden/inoperabele MCC moet niet in aanmerking komen voor radiotherapie als gevolg van eerdere cumulatieve stralingsbehandeling, beoordeling van stralingsoncoloog dat de tumor waarschijnlijk niet zal reageren op therapie of omdat radiotherapie een contra-indicatie heeft vanwege andere

redenen (bijv. tumorlocatie).

13. Bij vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moet een negatieve zwangerschapstest via urine of serum worden aangetoond voor toediening van de eerste dosis onderzoeksmedicatie; verder moeten zij voldoen aan het gebruik van anticonceptiemethoden zoals omschreven in het onderzoeksprotocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Geschiedenis van ernstige therapiegerelateerde ongewenste reacties op anti-PD-(L)1 die verdere behandeling met avelumab beletten:
 - Pneumonitis: Graad 3 of 4, of terugkerend graad 2
 - Hepatitis: AST of ALT meer dan 5 keer hoger dan de bovengrens van normaal of totale bilirubine meer dan 3 keer de bovengrens van normaal
 - Colitis/diarree: Graad 4 of terugkerend graad 3
 - Nephritis en nieraandoeningen: serum creatinine meer dan 6 keer de bovengrens van normaal
 - Elke andere immuungemedieerde ongewenste reacties die resulteerden in een levensbedreigende situatie voor de patiënt (exclusief endocrinologische afwijkingen) of infusiegerelateerde reacties graad 3 of 4.
2. Meer dan één lijn van voorgaande systemische anti-neoplastische therapie anders dan anti-PD-(L)1 antilichaam monotherapie.
3. Palliatieve radiotherapie van afzonderlijke laesies binnen 2 weken voor de geplande toediening van onderzoeksmedicatie.
[Opmerking: Bestraalde laesies zijn niet acceptabel als doellaesies voor RECIST 1.1.-evaluatie]
4. Patiënten die momenteel deelnemen aan, of hebben deelgenomen aan een klinisch onderzoek waarin de laatste toediening van het te onderzoeken medicatieproduct binnen 2 weken plaatsvond voordat werd ingestemd met onderzoeksdeelname (d.w.z.. door ondertekening van een ICF).
[Opmerking: een patiënt in de overlevings-follow-upfase van een klinisch onderzoek zonder verdere onderzoeksbehandeling en/of onderzoeksprocedures komt in aanmerking.]
5. Onvoldoende herstelling ($\leq$ graad 1) van toxiciteiten en/of van complicaties door chirurgische interventie of van vorige anti-kankertherapieën (exclusief alopecia, moeheid of endocrinale aandoeningen bij vervangende therapie) zoals beoordeeld door de onderzoeker.
6. Geschiedenis of huidig bewijs van klinisch relevante allergieën of overgevoeligheden, die bekende of verdachte intoleranties omvatten voor domatinostat of avelumab of voor bestanddelen van domatinostat-tabletten of avelumab-infusie, inclusief bekende ernstige overgevoelighedsreacties (graad $\geq$ 3) voor monoclonale antilichamen.
7. Onvoldoende orgaanfunctie zoals gedefinieerd door de volgende laboratoriumparameters:
 - Absolute neutrofieltelling (ANC) $< 1500/\mu\text{l}$.

- Hemoglobine (Hb) < 9 g/dl (< Hb 5.6 mmol/l), mogelijk na transfusie.
 - Telling bloedplaatjes < 100.000/ μ l.
 - Serum creatinine > 1,5 x ULN of eGFR < 60 ml/min (conform Cockcroft-Gault-formule).
 - ALT of AST > 1,5 x ULN.
 - Serum totale bilirubine > 1,5 x ULN.
8. Elke medische toestand met noodzaak voor continue systemische behandeling met corticosteroiden (> 10 mg dagelijkse prednison-equivalenten) of andere systemische immunosuppressieve medicatie (bijv. methotrexaat, azathioprine, interferonen, mycofenolaat, anti-TNF-stoffen en andere) binnen 2 weken voorafgaande aan instemming met onderzoeksdeelname (d.w.z. ondertekening van ICF) behalve het volgende: intranasaal, ingeademd, topisch, lokaal steroïde-toepassingen/injectie (bijv. intra-articulaire injectie) of afzonderlijke doses van systemische corticosteroiden als premedicatie/preventie tegen overgevoeligheidsreacties (bijv. premedicatie in verband met CT-scans).
9. Elke actieve gastro-intestinale aandoening die verstorend kan werken op de absorptie van domatinostat, gekenmerkt door malabsorptie of het onvermogen om tabletten te slikken, conform de beoordeling van de onderzoeker.
10. Elke bekende of verdachte, huidige of chronische infectie, immunodeficiëntie of autoimmuunziekte met noodzaak voor systemische behandeling en/of die kan verslechteren na inname van een immuunstimulerende stof (bijv. chronische lymfocytische leukemie (CLL) of allogene stamceltransplantatie). [Opmerking: patiënten met diabetes mellitus type I, vitiligo, psoriasis of hypo-/hyperthyroïde aandoeningen zonder noodzaak voor immunosuppressieve behandeling komen in aanmerking.]
11. Geschiedenis van andere hematologische of primaire vaste kwaadaardige aandoeningen die een vorm van actieve systemische antikankerbehandeling hebben ontvangen of benodigen (zoals, maar niet beperkt tot, hormonale anti-kankertherapie, immunotherapie of gerichte therapie) tijdens de laatste 12 maanden voorafgaand aan instemming met onderzoeksdeelname.
12. Ontving een levend vaccin binnen 30 dagen voorafgaand aan instemming met onderzoeksdeelname.
13. Zwanger of borstvoeding.
14. Omstandigheden met noodzaak voor systemische anti-aritmische therapie bekend voor verlenging van QT/QTc-interval, patiënten met QTcF-interval >480 msec op ten minste 2 afzonderlijke en opeenvolgende ECG's ten tijde van de screening of een medische geschiedenis van lang QT-syndroom.
15. Klinisch significante (d.w.z. actieve) cardiovasculaire en/of trombo-embolische aandoeningen:
- Cerebraal vasculair infarct of beroerte.
 - Ongecontroleerde hypertensie.
 - Congestieve hartinsufficiëntie (New York Heart Association (NYHA) klasse III of IV).
 - Ernstige hartritmestoornis met noodzaak voor medicatie (patiënten met status post-pacemaker en/of defibrillator-implantaten kunnen worden opgenomen).
 - Symptomatische ischemische of ernstige valvulaire hartaandoeningen
 - Onstabiele angina pectoris of een myocardiaal infarct binnen 6 maanden

voorafgaand aan ondertekening van ICF.

16. Patiënten met bekende HIV, acute of chronische actieve hepatitis B (gedefinieerd als positieve titers voor HBsAg, anti-HBc-IgM of DNA) of hepatitis C (HCV RNA als anti-HCV antilichaam-screeningtest positief is)

17. Significante (huidige of chronische) aandoeningen of andere tussentijds optredende ziekten, psychiatrische aandoeningen of sociale situaties, die naleving van de onderzoeksvereisten zouden beperken, of die een buitensporig medisch risico zouden vormen, die de uitvoering van het onderzoek zouden storen of die de interpretatie van de onderzoeksresultaten zouden storen, naar oordeel van de onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-10-2021
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	4SC-202
Generieke naam:	Domatinostat
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Avelumab
Generieke naam:	Bavencio
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-05-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-01-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-03-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-05-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-02-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-02-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-01-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-01-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2018-004788-30-NL
CCMO	NL72874.031.20