

Een multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek naar M7824 met gelijktijdige chemoradiotherapie gevolgd door M7824, versus gelijktijdige chemoradiotherapie plus placebo gevolgd door durvalumab, bij deelnemers met niet-reseceerbare stadium III niet-kleincellige longkanker

Gepubliceerd: 17-06-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Beoordelen van de progressievrije overleving bij deelnemers die behandeld worden met cCRT (gecombineerde chemoradiotherapie) plus M7824, gevolgd door M7824 of cCRT plus placebo, gevolgd door durvalumab.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52935

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MS200647_0005 (Intr@pid Lung 005)

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

longkanker, Niet-kleincellige longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck

Overige ondersteuning: pharmaceutical industry (Merck KGaA)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Durvalumab, Gelijktijdige Chemoradiotherapie, M7824, Niet-Kleincellige Longkanker (NSCLC)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PFS volgens RECIST 1.1 naar het oordeel van de IRC

Secundaire uitkomstmaten

* Optreden van bijwerkingen die zich tijdens de behandeling voordoen (TEA's, treatment-emergent adverse events) en behandelingsgerelateerde bijwerkingen (AE's, adverse events)

* Algehele overleving (OS, overall survival)

* Veranderingen ten opzichte van baseline in longfunctieonderzoeken en beeldvormende onderzoeken en verband met onderzoeksinterventie:

- DLCO

- HRCT

- FEV1 en FVC

- 6 min. wandeltest

- * PD-L1-expressie in tumoren bij baseline, beoordeeld door middel van immunohistochemie, en verband met werkzaamheid
- * Objectieve respons volgens RECIST naar het oordeel van de IRC
- * Duur van de respons, beoordeeld aan de hand van de complete of partiële respons tot ziekteprogressie, overlijden, of de laatste tumorbeoordeling
- * PK-profiel van M7824 in termen van de concentratie aan het einde van de infusie (C_{ei}) en de dalconcentratie (C_{trough}) tijdens de behandeling en bij het vervolgbezoek ten behoeve van de veiligheid.
- * Immunogeniciteit van M7824, gemeten met behulp van ADA-bepalingen vanaf de keuring tot en het laatste vervolgbezoek ten behoeve van de veiligheid.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ongeveer een derde van de patienten met NSCLC hebben stadium III, lokaal geavanceerde ziekte ten tijde van de diagnose. Hoewel een operatie voor sommige van deze patienten geschikt is, is het merendeel van de patienten niet-operabel. Tot durvalumab werd goedgekeurd, bestond de standaardbehandeling voor niet-reseceerbare stadium III NSCLC patienten met een goede performance status uit platinum gebaseerde doublet chemotherapie gelijktijdig met radiotherapie (chemoradiotherapie, cCRT), gevolgd door observatie tot bewijs van ziekte progressie (PD). De mediaan van progressie-vrije overleving (mPFS) van patienten die cCRT hebben ontvangen was echter slecht (ongeveer 8 tot 10 maanden), en slechts 15% van de patienten waren na 5 jaar nog in leven.

Durvalumab is een PD-L1 blokkerend antilichaam en is goedgekeurd voor gebruik in patienten waarvan de ziekte na gelijktijdige platinum gebaseerde chemotherapie en radiotherapie onder controle is. In de PACIFIC studie verlengde durvalumab de mPFS met 11.2 maanden ten opzichte van de placebo controle in patienten waarvan de ziekte na cCRT onder controle was, en de mOS (mediaan van de overleving) is nog niet bereikt, ten opzichte van 28.7 maanden in de placebo controle arm.

M7824 (MSB0011359C) is een bifunctioneel fusie-eiwit dat is ontworpen om zowel

het PD-1/PD-L1 pad te blokkeren, als om transforming growth factor beta (TGFb) in de tumor micro-omgeving weg te vangen. Daarbij blokkeert het twee niet-overlappende paden die geassocieerd zijn met een defect immuun respons op tumoren. Het is bekend dat beide paden door bestraling worden opgewekt. Het nieuwe ontwerp van M7824 zou effectiever kunnen zijn dan middelen die zich op PD-L1 en TGFb afzonderlijk richten.

De combinatie van M7824 en bestraling versterkte het anti-tumor effect van M7824 of radiotherapie afzonderlijk in diverse muis tumor modellen.

Het duale actiemechanisme, pre-klinische data in combinatie met chemotherapie en bestraling, en de veelbelovende anti-tumor activiteit van M7824 monotherapie in tweedelijs NSCLC vormen samen de rationale om de veiligheid en effectiviteit van M7824 met gelijktijdige chemoradiotherapie (cCRT), gevolgd door M7824 versus cCRT met placebo, gevolgd door durvalumab, in patienten met niet-reseceerbaar stadium III NSCLC te onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Beoordelen van de progressievrije overleving bij deelnemers die behandeld worden met cCRT (gecombineerde chemoradiotherapie) plus M7824, gevolgd door M7824 of cCRT plus placebo, gevolgd door durvalumab.

Onderzoeksopzet

Dit is een wereldwijd, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, gecontroleerd onderzoek bij niet-reseceerbare stadium III NSCLC. Dit onderzoek heeft 2 behandelgroepen:

- * cCRT plus M7824 gevolgd door M7824 (behandelgroep 1)
- * cCRT plus placebo gevolgd door durvalumab (behandelgroep 2)

Onderzoeksproduct en/of interventie

De onderzoeksinterventie bestaat uit bestralingstherapie met een dosis van 60 Gy in combinatie met standaard chemotherapie plus M7824 in behandelgroep 1 of placebo in behandelgroep 2, gevolgd door maximaal 26 doses M7824 (behandelgroep 1) of durvalumab (behandelgroep 2).

Inschatting van belasting en risico

De beoordeling van de voordelen en risico's van uitvoering van dit onderzoek bij stadium III niet-reseceerbare NSCLC is gebaseerd op een sterke wetenschappelijke rationale uit waarnemingen tijdens preklinische onderzoeken met M7824. Daarnaast vertoonde M7824 als tweedelijsbehandeling van patiënten met NSCLC veelbelovende klinische activiteit en een beheersbaar veiligheidsprofiel, in lijn met de algehele veiligheid van middelen gericht tegen PD-(L)1 en TGF*. Ook zijn er aanvaardbare veiligheidsprofielen

waargenomen in lopende klinisch onderzoeken naar andere checkpoint-remmers in combinatie met chemoradiotherapie.

Het duale actiemechanisme van bifunctioneel M7824 in de tumor micro-omgeving, samen met de bemoedigende pre-klinische data in combinatie met chemotherapie en bestraling, en de Fase I klinische activiteit in gevorderde NSCLC, ondersteunen het onderzoek van M7824 met cCRT in niet-reseceerbare stadium III NSCLC. Er wordt verwacht dat toediening van M7824 met cCRT, gevolgd door M7824 behandeling in deze patientenpopulatie klinisch voordeel heeft met betrekking tot verbeterde progressievrije overleving, algehele overleving en een verhoogde kwaliteit van leven. De algehele voordeel/risico balans lijkt gunstig te zijn om deze globale studie uit te voeren. De veiligheid van M7824 met cCRT zal tevens ook periodiek tijdens de veiligheids inlooperperiode door een onafhankelijke data monitoring commissie in de gaten worden gehouden en het vervolg van het onderzoek zal gedurende het onderzoek steeds gebaseerd zijn op hun beoordeling van de risico-voordeel balans.

Contactpersonen

Publiek

Merck

Frankfurter Strasse 250
Darmstadt 64293
DE

Wetenschappelijk

Merck

Frankfurter Strasse 250
Darmstadt 64293
DE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Deelnemers komen alleen in aanmerking voor deelname aan dit onderzoek als aan elk van de volgende criteria is voldaan:

Leeftijd

1. 18 jaar of ouder op het moment van ondertekening van de geïnformeerde toestemmingsverklaring. In Japan is bij patiënten jonger dan 20 jaar behalve de schriftelijke toestemming van de patiënt ook de schriftelijke geïnformeerde toestemming van zijn/haar ouder of voogd nodig., Type deelnemer en ziektekenmerken
2. Deelnemers moeten meetbare of niet-meetbare maar wel te beoordelen ziekte hebben naar het oordeel van de onderzoeker. Deelnemers moeten histologisch gedocumenteerde NSCLC hebben die zich presenteren met lokaal stadium III gevorderde, niet-reseceerbare ziekte (International Association for the Study of Lung Cancer Staging Manual in Thoracic Oncology (IASLC Staging Manual in Thoracic Oncology), v8).
3. De beschikbaarheid van tumormateriaal (< 6 maanden oud) dat geschikt is voor biomarkeranalyse is verplicht voor alle deelnemers en bevestiging door het centrale laboratorium is vereist. Voor deelnemers in de veiligheidsinloophase van het onderzoek wordt PD-L1 expressie retrospectief door het centrale laboratorium getest. Voor deelnemers in de expansie-fase van het onderzoek moet PD-L1 expressie voor randomisatie door het centrale laboratorium zijn getest en moeten de resultaten beschikbaar zijn. Alleen de resultaten van de test door het centrale laboratorium zullen voor randomisatie worden gebruikt, en als de PD-L1 status niet evalueerbaar is, komt de deelnemer niet in aanmerking voor dit onderzoek.
Tumormonsters die verkregen zijn door middel van endoscopische biopsieën, dikkenaaldbiopsieën, excisiebiopsieën, stansbiopsieën en chirurgisch lichaamsmateriaal dat minder dan 6 maanden oud is en geschikt is voor biomarkeranalyse zijn aanvaardbaar. Biopten die verkregen zijn door middel van fijne naald aspiratie zijn niet aanvaardbaar., 4. Deelnemers met een tumor met een EGFR-sensitiserende (activerende) mutatie, ALK-translocatie of ROS1-herschikking komen in aanmerking voor deelname. Deze testen zijn geen vereisten voor insluiting in het onderzoek.
5. Deelnemers met actuele post-obstructieve longontsteking als gevolg van de tumor komen in aanmerking voor deelname.
6. Indien er een borstvliesuitstroming aanwezig is, moet aan de volgende criteria worden voldaan om uit te sluiten dat er sprake is van een maligne

aandoening (ongeneeslijke T4-ziekte):

a. Als er pleuravocht te zien is op zowel de CT-scan als op een röntgenfoto van borstkas,

moet een thoracocentese worden verricht om te controleren of het pleuravocht cytologisch negatief is.

b. Deelnemers met een exsudatieve borstvliesuitstroming worden uitgesloten van deelname, ongeacht de cytologie.

c. Deelnemers met effusies met slechts een minimale vochthoeveelheid, d.w.z. effusies die te klein zijn om veilig een punctie op uit te voeren, komen wel in aanmerking voor deelname.

7. Indien bij de deelnemer eerder een thoracotomie is verricht, moet dit ten minste 3 weken geleden zijn.

8. Deelnemers moeten voldoende longfunctie hebben, gedefinieerd als geforceerd uitademingsvolume in 1 seconde (FEV1) * 1,2 liter of * 50% van het voorspelde normale volume, gemeten binnen 3 weken vóór randomisatie. Indien een deelnemer niet aan de hierboven vermelde criteria voldoet, kan een behandeling met geïnhaleerde steroïden en bronchodilatoren worden ingezet als dat klinisch geïndiceerd is, en kan na 1-2 weken opnieuw worden beoordeeld of de deelnemer in aanmerking komt voor het onderzoek.

9. ECOG-prestatiestatus van 0 tot 1 bij de keuring en op de dag van de eerste dosis.

10. Levensverwachting * 12 weken.

11. Heeft voldoende orgaanfunctie, bepaald aan de hand van de volgende laboratoriumwaarden

a. Adequate hematologische functie, vastgesteld aan de hand van het absolute aantal neutrofielen (ANC) * $1,5 \times 10^9/l$, aantal bloedplaatjes * $100 \times 10^9/l$ en hemoglobine * 9 g/dl.

b. Adequate leverfunctie, vastgesteld aan de hand van totaal bilirubine * $1,5 \times$ de bovengrens van normaal (ULN), aspartaataminotransferase (ASAT) * $3,0 \times$ ULN, alanine-aminotransferase (ALAT) * $3,0 \times$ ULN en alkalische fosfatase * $2,5 \times$ ULN.

c. Adequate nierfunctie, gedefinieerd als creatinine * $1,5 \times$ ULN of een berekende creatinineklaring (CrCl) * 50 ml/min voor deelnemers met een creatinine > $1,5 \times$ ULN (GFR kan ook worden gebruikt). NB: bij het berekenen van de CrCl dient de standaardwerkwijze van de instelling te worden gevolgd. Als er geen lokale richtlijn beschikbaar is, dient de CrCl te worden berekend met behulp van de Cockcroft-Gault-formule:

$$CrCl = ((140 - \text{leeftijd}) * \text{gewicht (kg)} * (0,85 \text{ uitsluitend voor vrouwen})) / (72 * \text{creatinine})$$

d. Adequate bloedstollingsfunctie gedefinieerd als een internationaal genormaliseerde ratio (INR) of protrombinetijd (PT) * $1,5 \times$ ULN tenzij de deelnemer antistollingstherapie krijgt, en een geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) * $1,5 \times$ ULN tenzij de deelnemer antistollingstherapie krijgt.

Seksueel contact

12. Het gebruik van anticonceptiemiddelen door mannen of vrouwen dient in overeenstemming te zijn met de lokale regelgeving aangaande anticonceptiemethoden voor deelnemers aan klinisch onderzoeken.

a. Mannelijke deelnemers:

De anticonceptiemethoden die zijn aangegeven in de bijsluiters van de goedgekeurde chemotherapie moeten voortgezet worden. Indien geen anticonceptiemethode is aangegeven, dienen er methoden te blijven worden toegepast die vergelijkbaar zijn met die voor het experimentele middel, d.w.z. instemmen met het volgende gedurende de interventieperiode van het onderzoek en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis onderzoeksmiddel

- Geen sperma doneren

PLUS een van de volgende twee opties:

- Geen geslachtsgemeenschap hebben met een vrouw die kinderen kan krijgen

OF

- Een mannencondoom gebruiken: bij geslachtsgemeenschap met een vrouw die kinderen kan krijgen, die op dat moment niet zwanger is, en haar aanraden een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken met een faalpercentage van < 1% per jaar, zoals beschreven in bijlage 3, aangezien een condoom kan scheuren of lekken.

b. Vrouwelijke deelnemers:

- Mogen niet zwanger zijn of borstvoeding geven, en dienen te voldoen aan ten minste één van de volgende criteria:

- Niet een vrouw die kinderen kan krijgen

OF

- Indien ze wel een vrouw is die kinderen kan krijgen, een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken (d.w.z. een methode met een faalpercentage van <1% per jaar), waarvan de betrouwbaarheid bij voorkeur niet sterk afhankelijk is van de gebruiker, zoals beschreven in bijlage 3 van het protocol gedurende de volgende perioden:

- Vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel(en), bij gebruik van hormonale anticonceptiemiddelen:

- Heeft ten minste één cyclus van 4 weken van een orale anticonceptiepil afgerond en haar menstruatie is begonnen of al voorbij

OF

- Heeft gedurende ten minste 28 dagen een anticonceptivum met depot-werking of een oraal anticonceptivum met verlengde cyclus gebruikt en beschikt over een gedocumenteerde negatieve zwangerschapstest, uitgevoerd met een zeer gevoelige bepaling.

- Tijdens de interventieperiode:

- Anticonceptiemethoden die zijn aangegeven in de bijsluiters van de goedgekeurde chemotherapie dienen voortgezet te worden. Indien geen anticonceptiemethode is aangegeven, dienen methoden te worden voortgezet die vergelijkbaar zijn met die voor het experimentele middel na de behandelingsperiode van het onderzoek (d.w.z. na toediening van de laatste dosis onderzoeksmiddel) gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis onderzoeksmiddel en dient zij ermee in te stemmen tijdens die periode geen eicellen (ova, oöcyten) te doneren voor voortplantingsdoeleinden.

- Een negatieve zwangerschapstest hebben, zoals vereist volgens de lokale voorschriften, op dag 1 van week 1, vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel.

- Aanvullende vereisten voor zwangerschapstesten tijdens en na de

onderzoeksinterventie zijn opgenomen in het handelingenschema (SoA).

- De onderzoeker beoordeelt de medische voorgeschiedenis, menstruatiesgeschiedenis en recente seksuele activiteit om het risico te verkleinen dat een vrouw met een vroege, niet-gedetecteerde zwangerschap, in het onderzoek wordt ingesloten.

Geïnformeerde toestemming

13. Kan ondertekende geïnformeerde toestemming geven, zoals aangegeven in bijlage 2 van het protocol, met inbegrip van het instemmen met de eisen en restricties die zijn aangegeven op het toestemmingsformulier en in dit protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deelnemers worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek als ze voldoen aan één van de volgende criteria:

Medische aandoeningen

1. Gemengde histologie van kleincellige en niet-kleincellige longkanker.
2. Borstvliesuitstromingen met meer dan een minimale vochthoeveelheid, exsudatieve effusies of cytologisch positieve borstvliesuitstromingen.
3. Recente ingrijpende chirurgie in de 4 weken voorafgaand aan de opname in het onderzoek (met uitzondering van het creëren van vasculaire toegang) waardoor toediening van onderzoeksmiddel niet mogelijk is.
4. Actieve of eerdere gedocumenteerde inflammatoire darmziekte (bijv. de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa).
5. Voorgeschiedenis van orgaantransplantatie waarvoor therapeutische immunosuppressie nodig is.
6. Significante acute of chronische infecties met inbegrip van onder andere:
 - a. Bekende medische voorgeschiedenis of positief getest op humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of bekend verworven immunodeficiëntiesyndroom (aids) (testen bij de keuring is niet vereist). Als een onderzoeker voor een deelnemer bij de keuring een sterk vermoeden van hiv-infectie heeft zonder bekende voorgeschiedenis, maar de deelnemer weigert zich te laten testen, overleg dan met de medisch toezichthouder om te beoordelen of de betreffende deelnemer in aanmerking komt. (Opmerking: testen op hiv is niet verplicht voor opname in het onderzoek; als dit echter op enig moment tijdens de keuring of gedurende het onderzoek wordt gedaan, moet het onderzoekscentrum toestemming van de deelnemer verkrijgen voor testen op hiv conform de reguliere lokale richtlijnen.)
 - b. Actieve infectie met het hepatitis B-virus (HBV) of hepatitis C-virus (HCV) (positief voor HBV-oppervlakte-antigeen en positief voor antilichamen tegen het hepatitis B kernantigeen en bij reflextest positief voor HBV DNA, of alleen positief voor antilichamen tegen het hepatitis B kernantigeen en bij reflextest positief voor HBV DNA, of positief voor antilichamen tegen hepatitis C-virus (HCV) en bij reflextest positief voor HCV RNA bij de baseline. Overleg met de

medisch toezichthouder als er een bekende voorgeschiedenis van infectie met HBV of HCV is. Indien klinisch geïndiceerd moeten deelnemers met een HBV-infectie behandeld worden en bij het begin van hun deelname een stabiele dosis antivirale middelen gebruiken (bijv. entecavir, tenofovir of lamivudine; adefovir of interferon zijn niet toegestaan) en een plan hebben voor monitoring en behandeling conform de richtlijnen in de betreffende bijsluiter. Deelnemers die bij de opname in het onderzoek actieve therapie tegen HCV gebruiken, moeten een stabiele dosis gebruiken zonder gedocumenteerde klinisch significante verstoring bij leverfunctietesten of hematologische afwijkingen (moeten voldoen aan de bovenstaande criteria) en moeten een plan hebben voor monitoring en behandeling conform de richtlijnen in de betreffende bijsluiter. De virustiters van HBV en/of HCV moeten bij deze deelnemers regelmatig worden gecontroleerd conform het handelingschema (SoA).

c. Deelnemers met actieve tuberculose (voorgeschiedenis van blootstelling of voorgeschiedenis van positieve tuberculostest; plus aanwezigheid van klinische symptomen of bevindingen bij lichamelijk onderzoek of radiologisch onderzoek).

7. Ongecontroleerde intercurrente ziekte, waaronder maar niet beperkt tot, symptomatisch congestief hartfalen, ongecontroleerde hypertensie, instabiele angina pectoris, hartritmestoornissen, actieve maagzweer of gastritis, actieve hemorragische diathese, of een psychiatrische ziekte/sociale omstandigheden waardoor de patiënt niet goed aan de onderzoeksvereisten kan voldoen of waardoor de patiënt niet goed in staat is schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven. Deelnemers met een voorgeschiedenis van bloedingsdiathese of recente ernstige bloedingsgebeurtenissen die door de onderzoeker als een hoog risico voor behandeling met onderzoeksmedicatie worden beschouwd, zijn ook uitgesloten.

8. Verergering van chronische obstructieve longziekte of een andere respiratoire ziekte waarvoor ziekenhuisopname nodig is of waardoor de onderzoeksbehandeling niet kan worden gegeven, binnen 30 dagen vóór randomisatie.

9. Bekende klinische voorgeschiedenis van tuberculose, longsarcoïdose en interstitiële longziekten.

10. Voorgeschiedenis van een andere primaire maligniteit in de 3 jaar voorafgaand aan het starten met het onderzoeksmiddel, met uitzondering van adequaat behandeld basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom van de huid, adequaat behandelde carcinoma in situ, bijvoorbeeld carcinoma in situ van de baarmoederhals, of oppervlakkige blaaskanker. Voorgeschiedenis van andere gelokaliseerde maligniteiten die met curatieve bedoelingen zijn behandeld moeten met de Medische Monitor worden besproken.

11. Ongecontroleerde neuropathie van graad 2 of hoger, ongeacht de oorzaak.

12. Deelnemers met significant gehoorverlies en deelnemers die niet bereid zijn een kans op verder gehoorverlies te accepteren (de onderzoeker dient behandeling van de deelnemer met carboplatine/paclitaxel te overwegen)., Eerdere/gelijktijdige therapie

13. Eerdere systemische cytotoxische chemotherapie voor NSCLC of een ander antilichaam of geneesmiddel gericht tegen co-regulatorische eiwitten voor T-celregulering (immuuncheckpoints) zoals antilichamen tegen PD-(L)1 of

antilichamen tegen CTLA-4.

14. Huidig of eerder gebruik van immunosuppressieve geneesmiddelen in de 28 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel, met uitzondering van intranasale en geïnhaleerde corticosteroïden of systemische corticosteroïden bij fysiologische doses van niet hoger dan 10 mg/dag prednison of een equivalent corticosteroïde. Systemische toediening van steroïden die nodig is voor het onder controle houden van toxiciteit als gevolg van de radiotherapie die een onderdeel vormt van de chemoradiotherapie voor lokaal gevorderde NSCLC, is toegestaan.

15. Een actieve auto-immuunziekte waarvoor systemische behandeling nodig was in het afgelopen jaar (1 jaar) (d.w.z. met ziektemodificerende middelen, corticosteroïden, of immunosuppressieve geneesmiddelen), OF krijgt systemische steroïdtherapie < 3 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel of krijgt enige andere vorm van immunosuppressieve geneesmiddelen. Deelnemers die hormoonsubstitutie met corticosteroïden nodig hebben, komen in aanmerking als de steroïden uitsluitend worden toegediend ten behoeve van hormoonsubstitutie en in een lage dosis (doorgaans * 10 mg prednison of equivalent per dag).

Equivalente doses hydrocortison zijn ook toegestaan mits toegediend als substitutietherapie. Het gebruik van corticosteroïden tijdens het onderzoek als premedicatie voor allergieën/reacties op i.v. contrastmiddelen (voor scans) is toegestaan en moet worden gedocumenteerd. Dit moet worden overlegd met de medisch toezichthouders voor klinische indicaties waarbij deelnemers mogelijk een hogere dosis nodig hebben. Actieve auto-immuunziekte die zou kunnen verergeren bij het ontvangen van een immunostimulerend middel. Deelnemers met diabetes type I, vitiligo, alopecia, psoriasis, of hypo- of hyperthyreoïdie waarvoor geen immunosuppressieve behandeling nodig is, komen in aanmerking. Raadpleeg voor andere auto-immuunziekten de medisch toezichthouder.

16. Inenting met levend, verzwakt vaccin binnen 30 dagen vóór het krijgen van onderzoeksmiddel.

17. Gelijktijdig gebruik van een niet-toegestaan geneesmiddel, zoals gedefinieerd in sectie 6.5.2 van het protocol binnen 4 weken voorafgaand aan de randomisatie.

18. Bekende ernstige overgevoeligheid (graad 3 of hoger volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events van het National Cancer Institute (NCI-CTCAE) v5.0) voor de tijdens het onderzoek gebruikte interventies of voor bestanddelen in de formuleringen daarvan, of ongecontroleerde astma (d.w.z. 3 of meer kenmerken van gedeeltelijk gecontroleerde astma).

Eerdere/gelijktijdige deelname aan klinisch onderzoek

19. Deelname aan een ander klinisch onderzoek met een experimenteel product in de voorgaande 4 weken.

20. Gelijktijdige insluiting in een ander klinisch onderzoek, tenzij het een observationeel (niet-interventioneel) klinisch onderzoek betreft, of de vervolgperiode van een interventioneel onderzoek.

Diagnostische bepalingen

21. * 10% gewichtsverlies in de voorgaande maand.

22. Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven, en mannelijke of vrouwelijke patiënten die in staat zijn kinderen te krijgen of te verwekken

en die geen effectieve anticonceptiemethode gebruiken.

Overige uitsluitingen

23. Iedere aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, de beoordeling van het onderzoeksmiddel of de interpretatie van de resultaten betreffende de veiligheid van de deelnemer of de onderzoeksresultaten zou kunnen verstoren.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	08-01-2020
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	IMFINZI
Generieke naam:	Durvalumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	M7824
Generieke naam:	bintrafusp alfa

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-06-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-06-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-09-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-09-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-12-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-05-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-05-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	25-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2018-003265-34-NL
Ander register	IND 124757
CCMO	NL67816.056.19