

Een multicenter, multinationalaal, gerandomiseerd, open-label, fase 3-onderzoek met parallelle groepen van avelumab (MSB0010718C) plus de beste ondersteunende zorg versus uitsluitend de beste ondersteunende zorg als onderhoudsbehandeling bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde urotheliale kanker bij wie de ziekte zich niet verder ontwikkeld. heeft, na voltooiing van de eerstelijns platina-bevattende chemotherapie

Gepubliceerd: 29-03-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Het voordeel aantonen van een onderhoudsbehandeling met avelumab plus BSC vs. alleen BSC voor wat betreft het verlengen van de algehele overleving (OS) bij patiënten met niet-reseceerbare, lokaal gevorderde of metastatische UK bij wie de ziekte niet...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55699

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Urotheelkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: Farmaceutische Industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Avelumab, beste ondersteunende zorg, Urotheelkanker (UK)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Algehele overleving (OS)

Secundaire uitkomstmaten

* Progressievrije overleving (PFS) aan de hand van de BICR (Blinded Independent Central Review)-test volgens RECIST v1.1.

* Door de onderzoeker vastgestelde progressievrije overleving (PFS). Objectieve respons (OR), tijd tot aan tumorrespons (TTR), duur van de respons (DR) en ziektecontrole (DC), bepaald met behulp van RECIST v1.1 via BICR en door de onderzoeker.

* Veiligheid: Ongewenste voorvallen (AE's) en laboratoriumafwijkingen beoordeeld met de CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v.4.03 van het NCI (National Cancer Institute); vitale functies (bloeddruk,

hartslagfrequentie).

* Farmacokinetiek (FK): piekconcentraties (C_{max}) en dalconcentraties (C_{dal}) van avelumab.

* Immunogeniteit: Anti-drug-antistoffen (ADA; neutraliserende antistof [Nab]) tegen avelumab.

* Biomarkers: Tumorweefselbiomarkers inclusief, maar niet beperkt tot, PD-L1-expressie en tumorinfiltrerende CD8+ T-lymfocyten.

* Door patiënt gerapporteerde uitkomsten: door patiënt gerapporteerd blaaskankersymptoom, functioneren, globale kwaliteit van leven (QoL) en tijd tot aan verslechtering (TTD) met behulp van de NCCN-FACT FBIS-18; en gezondheidstoestand met behulp van de EQ-5D.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Urotheelkanker (UK) omvat tumoren die hun oorsprong vinden in de urotheelcellen waarmee de blaas, het nierbekken, de ureter en de urethra bekleed zijn.*Blaaskanker vertegenwoordigt 90% van alle gevallen van UK en deze vorm is negende in de rij van meest voorkomende vormen van kanker wereldwijd. Elk jaar worden ongeveer 400.000 nieuwe gevallen gediagnosticeerd en sterven er 150.000 mensen aan de ziekte.UK komt vaker voor in ontwikkelde landen; in Europa is het achtste in de rij van meest voorkomende oorzaken van mortaliteit als gevolg van kanker, en in de Verenigde Staten is de jaarlijkse incidentie ook zeer hoog (20,5 per 100.000 mensen).*De incidentie en mortaliteit van blaaskanker zijn in de afgelopen 25 jaar niet gewijzigd.*

Combinatie-chemotherapie met op platina gebaseerde kuren is de standaardzorg voor lokaal gevorderde of metastatische blaaskanker. Ondanks de gunstige respons- en overlevingspercentages die worden gerelateerd aan de combinatie van methotrexaat, vinblastine, doxorubicine en cisplatine (MVAC) kunnen de toxiciteiten die met dit behandelingschema gepaard gaan aanzienlijk zijn en bij 3-4% van de patiënten tot de dood leiden.* Vervolgens bleek dat de werkzaamheid van de combinatie gemcitabine + cisplatine en gemcitabine + carboplatine

vergelijkbaar was met een betere veiligheid in vergelijking met MVAC,* waarbij de laatste combinatie werd gebruikt bij de 30-50% van de patiënten die niet geschikt waren voor chemotherapie op basis van cisplatine vanwege een nierfunctiestoornis.*Als zodanig verdienen deze twee regimes nu de voorkeur voor de aanvankelijke behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of metastatische UK.

Een duurzame en volledige respons komt zelden voor na een eerstelijnschemotherapie bij patiënten met gevorderde UK. Gecompliceerde behandelingschema's en ernstige bijwerkingen beperken het gebruik van deze middelen op lange termijn en de meeste patiënten zullen uiteindelijk binnen 9 maanden na de initiële respons ziekteprogressie doormaken.*¹⁴ Bij de tweedelijnsbehandeling moet de optimale behandeling nog worden bepaald.* In de Verenigde Staten zijn geen tweedelijnsbehandelingen goedgekeurd. Mono- en combinatietherapieën die in deze behandelsetting zijn beoordeeld zijn in verband gebracht met een lage mediane progressievrije overleving (PFS 1,5-3,0 maanden) en algehele overleving (OS 4,6-6,9 maanden) en gaan ook met ernstige toxiciteiten gepaard.*

In 2009 werd vinflunine in Europa goedgekeurd voor de tweedelijnsbehandeling van UK na falen van de op platina gebaseerde eerstelijnsbehandeling.* De huidige benadering van 'toekijken en afwachten' voor de behandeling van metastatische UK na respons op de eerstelijnschemotherapie voorafgaand aan initiatie van de tweedelijnsbehandeling is niet effectief gebleken, omdat bijna alle patiënten uiteindelijk een recidief krijgen. Recentelijk werd verslag uitgebracht van een fase 2-onderzoek in meerdere centra met sunitinib als onderhoudstherapie bij patiënten met gevorderde UK.*²⁵ Hoewel het onderzoek voortijdig werd gestaakt vanwege het lage aantal ingeschreven patiënten bood het een ander perspectief op de behandeling van deze ziekte (d.w.z. onderhoudstherapie na respons op de eerstelijnschemotherapie in een poging de duurzaamheid van de initiële respons te verbeteren). Onlangs beschreven Powles et al. de resultaten van een fase 2/3-onderzoek naar lapatinib als onderhoudsbehandeling na eerstelijnschemotherapie bij patiënten met HER1/HER2-positieve UK.*²⁶ De mediane PFS, de mediane OS en de objectieve respons (ORR) voor patiënten die lapatinib ontvingen (n = 116) vs. placebo (n = 116) was 4,6 maanden (95% betrouwbaarheidsinterval [BI]: 2,8 * 5,4) vs. 5,3 maanden (95% BI: 3,0 * 5,9) (hazard ratio [HR] 1,04 [95% BI: 0,79 * 1,39], p = 0,77), en 12,6 maanden (95% BI: 9,5 * 16,2) vs. 11,9 maanden (95% BI: 10,6 * 15,8) (HR 0,98 [95% BI: 0,71 * 1,35], p = 0,89), en respectievelijk 13,8% vs. 7,8% (p = 0,14). Daarnaast loopt er nog een onderzoek waarin vinflunine* als onderhoudsbehandeling voor UK wordt beoordeeld.

Doel van het onderzoek

Het voordeel aantonen van een onderhoudsbehandeling met avelumab plus BSC vs. alleen BSC voor wat betreft het verlengen van de algehele overleving (OS) bij patiënten met niet-resecteerbare, lokaal gevorderde of metastatische UK bij wie

de ziekte niet is gevorderd tijdens of na voltooiing van eerstelijns platinabevattende chemotherapie in elk van de coprimaire patiëntenpopulaties met UK:

1) patiënten bij wie via een geverifieerde GMP PD L1 IHC-test een PD L1 positieve tumor (inclusief infiltrerende immuuncellen) is vastgesteld, en 2) alle gerandomiseerde patiënten.

Secundaire doelstellingen

- * Vergelijken van de PFS van avelumab plus BSC vs. alleen BSC bij patiënten bij wie via een geverifieerde GMP PD L1 IHC-test een PD L1 positieve tumor (inclusief infiltrerende immuuncellen) is vastgesteld, en bij alle gerandomiseerde patiënten.
- * Evalueren van de antitumoractiviteit van avelumab plus BSC vs. alleen BSC volgens RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) v1.1 bij patiënten bij wie via een geverifieerde GMP PD L1 IHC-test een PD L1 positieve tumor (inclusief infiltrerende immuuncellen) is vastgesteld, en bij alle gerandomiseerde patiënten.
- * Evalueren van het algehele veiligheidsprofiel van avelumab plus BSC en alleen BSC.
- * Evalueren van de farmacokinetiek (FK) van avelumab in elk van de coprimaire met avelumab behandelde populaties.
- * Bepalen van de immunogeniciteit van avelumab in elk van de coprimaire met avelumab behandelde populaties.
- * Evalueren van de voorspellende kandidaat-biomarkers voor gevoeligheid voor of resistentie tegen avelumab in nog niet behandeld tumorweefsel in elk van de coprimaire met avelumab behandelde populaties.
- * Evalueren van het effect van avelumab plus BSC en alleen BSC op de door patiënten gerapporteerde uitkomsten (PRO's) in elk van de coprimaire populaties.

Onderzoeksopzet

- * Groep A: Avelumab (MSB0010718C) plus beste ondersteunende zorg
Patiënten die naar avelumab plus BSC (groep A) worden gerandomiseerd krijgen eens per 2 weken (Q2W) avelumab als 1 uur durende intraveneuze (i.v.) infusie toegediend met een dosis van 10 mg/kg, gecombineerd met BSC (zie hieronder). Voor het verlichten van potentiële infusiegerelateerde bijwerkingen ontvangen patiënten in groep A voorafgaand aan toediening van avelumab premedicatie. Wordt er een infusiegerelateerde bijwerking waargenomen, dan moet de infusiesnelheid worden verlaagd tot een maximale infusietijd van 120 minuten.
- * Groep B: Alleen beste ondersteunende zorg
De behandelend arts bepaalt wat de meest geschikte zorg is voor patiënten die zijn gerandomiseerd naar alleen BSC (groep B). Deze zorg kan onder meer bestaan uit behandeling met antibiotica, voedingsondersteuning, correctie van metabole stoornissen, optimale symptoombestrijding en pijnmanagement (inclusief palliatieve radiotherapie), enz. Tot BSC behoort geen actieve

antitumorthérapie. Lokale radiotherapie van geïsoleerde laesies met palliatieve intentie is echter wel acceptabel.

Bij alle patiënten vindt follow-up plaats voor overleving tot aan overlijden, tot aan het einde van het onderzoek of tot aan het intrekken van de toestemming door de patiënt, welke situatie zich het eerste voordoet; dit staat los van het starten met een nieuwe antikankerbehandeling. De follow-upbeoordelingen voor overleving op lange termijn (eens per 3 maanden) kunnen plaatsvinden op de onderzoekslocatie of via telefonisch contact.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Avelumab wordt via een intraveneus infuus toegediend, gedurende 1 uur, om de 2 weken. Het infuus vindt plaats tijdens de kliniekbezoeken onder nauw toezicht van uw onderzoeksarts en zijn/haar personeel. Ongeveer 30-60 minuten vóór elke dosis avelumab wordt, hetzij oraal of intraveneus, een anti-histamine (H1-blokker) en paracetamol toegediend. Dit gebeurt om het risico van een allergische reactie op avelumab te verminderen.

Inschatting van belasting en risico

Bijwerkingen waargenomen bij 10% of meer van de patiënten:

- * Algemene tekenen of symptomen: vermoeidheid; misselijkheid; dunne of waterige ontlasting (diarree); verstopping; minder eetlust; gewichtsverlies; overgeven; laag aantal rode bloedcellen (bloedarmoede); buikpijn; hoesten; koorts; kortademigheid; zwelling van voeten en benen; rugpijn; gewrichtspijn.
- * Reacties die optreden tijdens of na het infuus: kunnen bestaan uit koude rillingen of beven, koorts, blozen, rugpijn, buikpijn, kortademigheid of piepende ademhaling, daling van de bloeddruk, netelroos. Deze infusiereacties zijn meestal licht of matig van ernst en verdwijnen doorgaans door het infuus langzamer toe te dienen of stop te zetten en geneesmiddelen zoals antiallergische en pijnstillende geneesmiddelen toe te dienen. In sommige gevallen kunnen deze reacties ernstig of levensgevaarlijk zijn (bij minder dan 1% van de patiënten) en kan intensieve medische zorg noodzakelijk zijn.

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

- * Abnormale werking van de schildklier (zou een zwakke of sterke werking of ontsteking van de schildklier kunnen omvatten): kan bestaan uit snelle hartslag; sterkere transpiratie; extreme vermoeidheid; gewichtstoename of gewichtsverlies; haaruitval; veranderingen in stemming of gedrag, zoals prikkelbaarheid of vergeetachtigheid; zich koud voelen; verstopping; lagere stem.
- * Ontsteking van de huid (huiduitslag): kan bestaan uit huiduitslag, jeukende huid, rode huid, blaren op de huid of afschilfering.

Immuunbijwerkingen waargenomen bij 1% tot minder dan 5% van de patiënten:

- * Ontsteking van de dikke darm (colitis): kan bestaan uit diarree (dunne stoelgang) of vaker ontlasting hebben dan gewoonlijk; bloed in de ontlasting of donkere, teerachtige, klevende stoelgang; ernstige pijn of gevoeligheid in de maagstreek (bovenbuik).
- * Ontsteking van de longen (pneumonitis): kan bestaan uit het ontstaan of verergering van hoest, kortademigheid, pijn op de borst.
Immuunbijwerkingen waargenomen bij minder dan 1% van de patiënten:
- * Ontsteking van de lever (hepatitis): kan bestaan uit geel worden van de huid of van het wit van de ogen; ernstige misselijkheid of overgeven; pijn aan de rechterkant van de maagstreek (bovenbuik); slaperigheid; donkere urine (theekleurig); gemakkelijker bloedingen of blauwe plekken krijgen dan normaal; minder trek hebben dan normaal.
- * Ontsteking van de nieren (nefritis): kan bestaan uit minder plassen dan gewoonlijk; bloed in de urine; zwelling van de enkels; minder eetlust.
- * Verminderde werking van de bijniere (klieren boven op de nieren), die te wijten kan zijn aan een verminderde werking van de hypofyse (een klier in het hoofd): kan bestaan uit een erg lage bloeddruk; extreme vermoeidheid.
- * Verhoging van bloedsuiker (diabetes): kan bestaan uit vaker plassen dan gewoonlijk; zich hongriger of dorstiger dan gewoonlijk voelen, misselijkheid of overgeven, pijn in de maagstreek (bovenbuik).
- * Ontsteking van de ogen (uveïtis): kan bestaan uit veranderingen in het gezichtsvermogen.
- * Ontsteking van de spieren (myositis): kan bestaan uit ernstige of aanhoudende pijn in spieren of gewrichten; ernstige spierzwakte.
- * Ontsteking van het hart (myocarditis): kan bestaan uit pijn op de borst of een benauwd gevoel; vermoeidheid; veranderingen in de hartslag, zoals snelle hartslag of slagen lijken over te slaan of hartkloppingen; zwelling van voeten en benen; moeite met ademen.
- * Ontsteking van de zenuwen (Guillain-Barré-syndroom): kan bestaan uit een stekend of tintelend gevoel in armen en benen; zwakte in de benen die zich verspreidt naar het bovenlichaam en kan leiden tot tijdelijke verlamming.

Risico's verbonden aan de onderzoeksprocedures

- * Bloedmonsters: een bloedafname kan aderontsteking, pijn, blauwe plekken, ongemak, roodheid, branderigheid of bloeden op de plaats waar de naald is geplaatst om het bloed af te nemen veroorzaken. U kunt zich duizelig voelen of flauwvallen. Er is een kleine kans op infectie.
- * Intraveneuze katheter: het gebruik van een intraveneuze katheter kan pijn, blauwe plekken, bloedstolling, bloeding, lekkage van de geneesmiddeloplossing en eventueel een infectie op de plek van de katheter veroorzaken.
- * Ecg: de risico's van een ecg kunnen huidirritatie en uitslag door de gel die wordt gebruikt of door het dragen en verwijderen van de pleisters omvatten.
- * Vragenlijsten: een vragenlijst kan gevoelige vragen bevatten. U kunt weigeren een vraag te beantwoorden die u een ongemakkelijk gevoel geeft. Als u zich zorgen maakt na het invullen van de vragenlijst, moet u contact opnemen met uw onderzoeksarts.

* Biopsie: de risico's van een biopsie kunnen bloeden, pijn en infectie omvatten. Om deze risico's te verkleinen wordt de plaats van de biopsie verdoofd en worden steriele technieken gebruikt.

* Risico's genetisch onderzoek: het farmacogenomisch/biomarkeronderzoek dat met behulp van uw weefsel en bloedmonsters kan worden uitgevoerd, kan genetische tests inhouden. Hoewel er procedures geïmplementeerd zijn die ontworpen zijn om het erg moeilijk te maken om de resultaten van genetisch onderzoek aan u te koppelen, is er een kans dat informatie door uw deelname aan dit onderzoek op een bepaalde manier een negatieve invloed op u en uw familie kan hebben als een genetische afwijking wordt ontdekt.

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

E 42nd Street 235
New York, NY 10017
US

Wetenschappelijk

Pfizer

E 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 bevestigd, niet-reseceerbaar, lokaal gevorderd of gemetastaseerd overgangscelcarcinoom van het urotheel. Gedocumenteerde ziekte stadium IV (volgens het Amerikaanse Paritair Comité voor kanker / International Union for Cancer Controle Tumor Node metastase (TNM) systeem 7e editie) bij aanvang van de eerstelijnschemotherapie. Volgens RECIST v1.1 meetbare ziekte voorafgaand aan aanvang van de eerstelijnschemotherapie., 2. Eerdere eerstelijnschemotherapie moet hebben bestaan uit minimaal 4 cycli en niet meer dan 6 cycli gemcitabine + cisplatine en/of gemcitabine + carboplatine. In dit onderzoek zijn geen andere chemotherapieregimes toegestaan. De laatste dosis eerstelijns chemotherapie moet niet minder dan 4 weken en niet meer dan 10 weken voorafgaand aan randomisatie zijn ontvangen;, 3. Patiënten die volgens de richtlijnen van RECIST v1.1 na 4-6 cycli eerstelijnschemotherapie geen progressieve ziekte hebben (dat wil zeggen met aanhoudende CR, PR of SD). Geschiktheid op basis van dit criterium wordt bepaald door beoordeling van de radiologische onderzoeken (CT-/MRI-scans) voor en na chemotherapie door de onderzoeker;
4. Levering van een recent FFPE-tumorweefselblok (in formaline gefixeerd, in paraffine ingebed) (of een deel daarvan) van de meest recente primaire of metastatische tumorbiopsie of van een resectie die voorafgaand aan behandeling met eerstelijnschemotherapie is verkregen, maar binnen 24 maanden voorafgaand aan randomisatie, zonder tussentijdse systemische anti-kankertherapie. Als een FFPE weefsel blok niet kan worden verstrekt zijn 15 vers gesneden ongekleurd slides (10 minimum) aanvaardbaar. Tumorweefsel van cytologische bemonstering (bijvoorbeeld fijne naald aspiratie, inclusief FFPE celpellet beeldmateriaal) of botmetastasen zijn onaanvaardbaar en mogen niet worden ingestuurd;, 5. Bewijs van een ondertekend en gedateerd formulier voor toestemming na informatie waaruit blijkt dat de patiënt (of een wettelijk aanvaardbare vertegenwoordiger, voor zover toegestaan door de plaatselijke richtlijn/praktijk) is geïnformeerd over alle op het onderzoek betrekking hebbende aspecten.
6. Patiënten die bereid en in staat zijn zich te houden aan geplande bezoeken, behandelplannen, laboratoriumonderzoek en andere onderzoeksprocedures.
7. Leeftijd * 18 jaar
8. Een levensverwachting van minimaal 3 maanden.
9. ECOG-score (Eastern Cooperative Oncology Group performance status (PS)) 0 of 1.
10. Voldoende beenmergfunctie, Voldoende nierfunctie, Voldoende leverfunctie
11. Bij de screening een negatieve zwangerschapstest in serum (bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd).
12. Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd en met kans op zwangerschap moeten instemmen met het gebruik van een zeer effectieve anticonceptiemethode gedurende het gehele onderzoek en gedurende minimaal 30 dagen na de laatste dosis van de toegekende behandeling.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten met ziekteprogressie volgens RECIST v1.1 tijdens of na de eerstelijnschemotherapie voor urotheelkanker.
2. Eerdere adjuvante of neoadjuvante (systemische) therapie binnen 12 maanden voor randomisatie.
3. Eerdere immunotherapie met IL-2, IFN-*, of een anti PD 1, anti PD L1, anti PD L2, anti CD137 of CTLA 4-antilichaam (met inbegrip van ipilimumab), of een ander antilichaam of geneesmiddel dat zich specifiek richt op costimulatie van T-cellen of op immuuncheckpointroutes.
4. Een grote operatie * 4 weken, of uitgebreide radiotherapie * 2 weken voorafgaand aan randomisatie. Eerdere palliatieve radiotherapie (* 10 fracties) van gemetastaseerde laesie(s) is toegestaan, mits deze behandeling minimaal 48 uur voorafgaand aan randomisatie van de patiënt is afgerond.
5. Patiënten met bekende metastasen in het symptomatische centrale zenuwstelsel (CZS) waarvoor steroïden noodzakelijk zijn. Een patiënt bij wie eerder de diagnose CZS-metastasen is gesteld is geschikt als de behandeling is afgerond en als hij/zij voorafgaand aan randomisatie is hersteld van de acute effecten van radiotherapie of chirurgie, als de corticosteroïdenbehandeling voor deze metastasen minimaal 4 weken geleden is gestaakt en als de patiënt neurologisch stabiel is.
6. Aanhoudende toxiciteit gerelateerd aan eerdere therapie van NCI CTCAE v4.0 graad > 1; alopecia (kaalheid) en sensorische neuropathie graad * 2 is echter acceptabel. o andere graad <= 2 bijwerkingen die geen veiligheidsrisico vormen, op basis van het oordeel van de onderzoeker zijn aanvraagbaar
7. Diagnose van een andere maligniteit binnen 5 jaar voorafgaand aan randomisatie, behalve bij afdoende behandelde basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom of carcinoom in situ in de borst of cervix, of laaggradige (Gleason * 6) prostaatkanker onder observatie zonder plannen voor een behandelinterventie (bv. operatie, bestraling of castratie), of prostaatkanker die voldoende is behandeld met prostatectomie of radiotherapie en nog zonder bewijs van ziekte of symptomen is.
8. Deelname aan andere onderzoeken met een of meer onderzoeksgeneesmiddelen binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie. Observationeel onderzoek is toegestaan.
9. Actieve auto-immuunziekte die kan verergeren door gebruik van een immunostimulerend middel. Patiënten met diabetes type I, vitiligo, psoriasis of hypo- of hyperthyreoïdie waarvoor geen immunosuppressieve behandeling noodzakelijk is, zijn geschikt voor deelname.
10. Klinisch significante (dwz actieve) hart- en vaatziekten; cerebrovasculair accident (CVA) / beroerte (<6 maanden voorafgaand aan de enrollment), myocardinfarct (<6 maanden voorafgaand aan de enrollment), instabiele angina pectoris, congestief hartfalen, of ernstige hartritmestoornissen waarvoor medicatie wordt voorgeschreven;
11. Actieve infectie waarvoor systemische therapie noodzakelijk is.

12. Bekende ernstige overgevoelighedsreacties op monoklonale antilichamen (graad * 3), anafylaxie in de ziektegeschiedenis, of niet-gereguleerde astma (dat wil zeggen 3 of meer kenmerken van astmasymptoomcontrole volgens de GINA (Global Initiative for Asthma) 2015).*
13. Bekende eerdere overgevoeligheid voor de onderzoeksgeneesmiddelen of een bestanddeel van de formulering, of vermoeden daarvan.
14. Huidig of eerder gebruik van immunosuppressiva binnen 7 dagen voorafgaand aan randomisatie,
15. Diagnose van eerdere immunodeficiëntie of orgaantransplantatie waarvoor immunosuppressieve therapie noodzakelijk is.
16. Positieve test op humaan immunodeficiëntievirus (HIV) of verworven immunodeficiëntiesyndroom (AIDS)
17. Hepatitis-B-virus (HBV) of het hepatitis-C-virus (HCV) infectie tijdens screening.
18. Vaccinatie binnen 4 weken na de eerste dosis onderzoeksbehandeling en tijdens deelname aan de trial is verboden behalve voor toediening van niet-actieve vaccins (bv. gedeactiveerde griepvaccins).
19. Patiënten die in dienst zijn van de onderzoeksinstelling en die rechtstreeks betrokken zijn bij de uitvoering van het onderzoek en hun familieleden, personeelsleden van de instelling die anderszins onder supervisie staan van de onderzoeker, of patiënten die in dienst zijn bij Pfizer en direct betrokken zijn bij de uitvoering van het onderzoek.
20. Zwangere vrouwelijke patiënten; vrouwelijke patiënten die borstvoeding geven en vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd die niet bereid of in staat zijn om gedurende het gehele onderzoek en gedurende minimaal 30 dagen na de laatste dosis van de toegekende behandeling een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken, zoals in het protocol uiteen wordt gezet.
21. Andere ernstige of chronische medische aandoeningen met inbegrip van colitis, inflammatoire darmziekte en pneumonitis en longfibrose; psychiatrische aandoening met inbegrip van recente (in het afgelopen jaar) of actieve suïcidale ideatie of suïcidaal gedrag; of laboratoriumafwijkingen die het risico dat gepaard gaat met deelname aan het onderzoek of met toediening van het onderzoeksgeneesmiddel kunnen vergroten of die de interpretatie van de onderzoeksresultaten kunnen verstoren en, naar het oordeel van de onderzoeker, de patiënt ongeschikt maken voor inschrijving in 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:	06-03-2017
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Avelumab
Generieke naam:	Anti-PD-L1
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	diphenhydramine
Generieke naam:	anti-histamine h2 blocker
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	05-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-07-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-11-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-12-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-09-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-10-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-03-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-04-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-05-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	01-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	29-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	14-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-12-2021

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	EUCTR2015-003262-86-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02603432
CCMO	NL56203.056.16