

Een fase 2-onderzoek ter evaluatie van de veiligheid en de anti-tumor activiteit van avelumab in combinatie met talazoparib bij patiënten met tumoren met BRCA- of ATM-mutatie

Gepubliceerd: 09-08-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Primaire doelstellingen:* Het beoordelen van de ORR van avelumab in combinatie met talazoparib bij patiënten met lokaal gevorderde of metastatische vaste tumoren die een BRCA1-, BRCA2- of ATM-defect bevatten.Secondaire doelstellingen:* Het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48840

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

JAVELIN BRCA/ATM

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

kwaadaardig gezwel, lokaal gevorderde of gemetastaseerde vaste tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ATM-mutatie, BRCA-mutatie, Fase II, Solide tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

* Bevestigde OR bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde vaste tumoren met BRCA1/2- of ATM-defect, zoals beoordeeld door geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (BICR) aan de hand van RECIST v1.1 en bij patiënten met mCRPC, RECIST v1,1 en PCWG3 (bot).

Secundaire uitkomstmaten

* Bijwerkingen gekenmerkt door type, ernst (gegradeerd volgens de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE] v.4.03), timing, hevigheid en verband met de onderzoeksbehandeling.

* Afwijkende laboratoriumresultaten gekenmerkt door type, ernst (gegradeerd volgens NCI CTCAE v.4.03) en timing.

* PK-parameters waaronder: predosis/dalconcentraties (C_{dal}) voor avelumab en talazoparib en postdosisconcentraties (voor talazoparib) of maximale concentraties (C_{max}) voor avelumab.

* Anti-geneesmiddelantilichamen (ADA) en neutraliserende antilichamen (Nab) tegen avelumab.

* Bevestigde OR zoals beoordeeld door de onderzoeker aan de hand van RECIST v1.1 en bij patiënten met mCRPC, RECIST v1.1 en PCWG3.

- * Tijd tot voorvaleindpunten: Eindpunten zoals beoordeeld door BICR en zoals beoordeeld door de onderzoeker, aan de hand van RECIST v1.1 en bij patiënten met mCRPC, RECIST v1.1 en PCWG3, met inbegrip van tijd tot tumorrespons (TTR), duur van respons (DR) en progressievrije overleving (PFS). Aanvullende tijd tot voorvaleindpunten omvatten totale overleving (OS) voor alle patiënten en tijd tot progressie prostaat-specifiek antigeen (PSA) (25% toename) voor mCRPC-patiënten.
- * PSA-respons 50% afname en CTC-tellingconversie voor patiënten met mCRPC.
- * Kankerantigen (CA)-125-respons 50% afname voor patiënten met eierstokkanker.
- * PD-L1-expressieniveau in tumorweefsel van de baseline.
- * Aanwezigheid van defecten in een panel van belangrijke oncogenen, waaronder BRCA1/2 en ATM, en TMB in ctDNA en tumorweefsel bij de baseline, tijdens de behandeling en aan het einde van de behandeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Avelumab is als monotherapie werkzaamheid aangetoond werkzaam bij patiënten met verschillende soorten tumoren, inclusief eerder onbehandelde en behandelde niet-kleincellige longkanker (NSCLC), urotheelkanker, eierstokkanker, borstkanker, mMCC, maag/maag-slokdarmovergang kanker (GC/GEJ) en castratieresistente prostaatkanker (mCRPC). De bevindingen wat betreft werkzaamheid voor avelumab worden in de tabel in de protocol synopsis samengevat.

Deze onderzoeken hebben ook een aanvaardbaar veiligheidsprofiel aangetoond voor een behandeling met avelumab als monotherapie. De vaakst waargenomen behandelingsgerelateerde bijwerkingen uit de samengevoegde gegevens zijn vermoeidheid (17,7%), infuusgerelateerde reactie (17,0%), misselijkheid (8,6%), diarree (7,1%), koude rillingen (6,7%), pyrexie (6,1%), verminderde eetlust (5,2%) en hypothyreoïdie (5,0%).

Hoewel subsets van patiënten in een steeds groter wordende groep tumortypes

reageren op behandeling met een PD-1- of PD-L1-remmer op zich, reageren de meeste patiënten met gevorderde ziekte ofwel niet op een behandeling op zich ofwel hebben ze slechts een gedeeltelijke respons. Bovendien zal de meerderheid van de patiënten die wel reageren, uiteindelijk ook progressie krijgen. Deze bevindingen van nogal beperkte responsen worden waargenomen ongeacht de PD-1- of PD-L1-remmer die getest wordt of het tumortype waarbij de immuuncheckpointremmer geëvalueerd wordt.

Talazoparib als middel op zich is aangetoond werkzaam en heeft een aanvaardbaar toxiciteitsprofiel bij patiënten met meerdere types solide tumoren en met afwijkingen in de DNA-herstelgeleidingswegen, vooral die geassocieerd met BRCA en fosfatase- en tensinehomoloog (PTEN) gendisfunctie. In het fase 1-onderzoek PRP-001 bij patiënten behandeld met talazoparib 1,0 mg/dag met gevorderde borstkanker, eierstok-/peritoneale kanker en pancreaskanker, werd een objectieve responsrate (ORR) van respectievelijk 50,0% (7 van de 14; 95% betrouwbaarheidsinterval [CI]: 23,0, 77,0), 41,7% (5 van de 12; 95% CI: 15,2, 72,3) en 20% (2 van de 10) waargenomen.³³ In het lopende fase 2-onderzoek bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker die BRCA-mutaties bevatten (onderzoek 673 201), werd een onafhankelijk beoordeelde OR waargenomen bij 20,8% van de 48 patiënten met progressie van de ziekte na eerdere respons op platinabevattende regimes en bij 37,1% van de 35 patiënten met ziekteprogressie na 3 of meer cytotoxische regimes zonder platina.

Gegevens van het lopende EMBRACA onderzoek die in december 2017 werden gepresenteerd (287 patiënten in de talazoparibgroep, 144 patiënten in de groep met de behandeling naar keuze van de arts [PCT]), toonden aan dat de mediane PFS 8,6 maanden (95% CI: 7,2, 9,3) was voor patiënten behandeld met talazoparib en 5,6 maanden (95% CI: 4,2, 6,7) voor patiënten die zijn behandeld met chemotherapie (hazard ratio [HR]=0,54; 95% CI: 0,41, 0,71; $p < 0,0001$). Zo was ook de ORR 62,6% voor talazoparib vs 27,2% voor chemotherapie (kansratio voor OR=4,99; 95% CI: 2,9, 8,8; $p < 0,0001$; volgens RECIST 1.1, bevestiging van CR/PR is niet vereist) en de mediane duur van respons (DOR) was 5,4 maanden (interkwartielbereik, [IQR]: 2,8 11,2) voor talazoparib en 3,1 maanden (IQR: 2,4 6,7) voor PCT. De gegevens voor de totale overleving (OS) zijn nog niet volledig (38% sterfgevallen in elke groep) en de OS-tijd was niet statistisch verschillend tussen de groepen. De meest voorkomende bijwerkingen (AE's) waargenomen met talazoparib (>20%, alle soort) zijn anemie (52,8%), vermoeidheid (50,3 %), misselijkheid (48,6%), neutropenie (34,6%), hoofdpijn (32,5%), trombocytopenie (26,9%), alopecia (25,2%), braken (24,8%), diarree (22%), harde stoelgang (22%), verminderde eetlust (21,3%) en rugpijn (21%). De incidentie van ernstige bijwerkingen was 31,8% in de talazoparibgroep en 29,4% in de chemotherapiegroep. Stopzettingen als gevolg van AE's vonden plaats bij 7,7% van de patiënten in de talazoparibgroep en 9,5% van de patiënten in de chemotherapiegroep.²⁴

Talazoparib wordt voorgesteld voor beoordeling in combinatie met avelumab bij patiënten met lokaal gevorderde (primaire of terugkerende) of gemetastaseerde vaste tumoren met een pathogene of mogelijk pathogene kiemlijn of verlies-van-functie BRCA1, of BRCA2, of ATM-gendefect, die minimaal 1 lijn van de standaardzorgbehandeling (SOC) voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde

ziekte hebben ontvangen, tenzij andere voorafgaande behandelingsvereisten zijn gespecificeerd. Dit is gebaseerd op het aanvaardbare veiligheids- en farmacokinetische (PK) profiel dat is waargenomen voor elk van de experimentele producten bij toediening als monotherapie, op de klinische activiteit die is waargenomen voor deze experimentele producten, of voor een middel in dezelfde klasse, en op de hieronder beschreven voorgestelde aanvullende werkingsmechanismen.

De activiteit van avelumab is afhankelijk van het genereren van een productieve immuunrespons. Specifiek wordt verwacht dat de DNA-schade via talazoparib ontsteking zal opwekken en zal aanzetten tot een immuunrespons door het bevorderen van een doeltreffende herkenning en infiltratie van tumoren door immuuncellen. Daarnaast is aangetoond dat behandeling met talazoparib resulteert in twee tot drie keer hogere expressie van PD-L1 door tumorcellen, wat suggereert dat dit misschien een manier is waarop tumoren functioneren om talazoparib-gemedieerde antitumorimmunitet te remmen. Op basis van deze interacties tussen DNA-schade, PD-L1-expressie en de immuunrespons wordt verwacht dat de combinatie van talazoparib en avelumab tot een additieve of synergetische antitumoractiviteit zal leiden.

Voorlopige gegevens van andere onderzoeken naar PARP- en PD-L1-remmercombinaties voor behandeling van gevorderde tumoren, die momenteel worden getest in klinische onderzoeken, hebben veelbelovende activiteit aangetoond en suggereren dat de combinatie een aanvaardbaar veiligheidsprofiel heeft.^{25, 26 45}

Deze verwachting wordt ondersteund door preklinische onderzoeken bij syngene muismodellen van eierstok- en colorectale kanker, waarin een belangrijke verbetering aangetoond is van totale overleving (OS) bij muizen behandeld met de combinatie van talazoparib en een antimuis-PD-L1, maar niet bij muizen behandeld met ofwel talazoparib ofwel antimuis-PD-L1 op zich.⁴⁰

Klinische onderzoeken hebben aangegeven dat de grootste gevoeligheid voor PARP-remmers, zoals talazoparib, wordt waargenomen in tumoren met defecte reparatie van dubbelstrengs DNA-breuken (DSB's). Deze breuken accumuleren na PARP-remming en in afwezigheid van effectieve reparatie leiden deze tot celdood.⁴¹ Een onderliggende reden voor een defecte DSB-reparatie is de aanwezigheid van mutaties in belangrijke genen, ofwel op het kiemlijn- ofwel op het somatische niveau. De BRCA1-, BRCA2- en ATM-genen zijn drie van de best aangetoonde voorbeelden van dergelijke genen. Mutaties in de BRCA1- of BRCA2-genen zijn in verband gebracht met een verhoogde respons, of verbeterd resultaat, na behandeling met een aantal PARP-remmers waaronder olaparib, rucaparib en niraparib terwijl ATM-mutaties in verband zijn gebracht met verhoogde respons op olaparib.^{42,43,44,54} De klinische ontwikkeling van de meeste PARP-remmers richtte zich tot nu toe op soorten tumoren met een relatief hoge prevalentie van BRCA1/2-defecten, zoals baarmoeder-, borst-, prostaat- en pancreaskanker. Analyse van de publiek beschikbare gegevens binnen de Cancer Genome Atlas (TCGA⁵⁶) geeft echter aan dat mutaties in BRCA 1/2 en ATM met variabele frequentie optreden in vele andere soorten tumoren, met een gemiddelde prevalentie bij vaste tumoren van 7,7%. Verwacht wordt dat alle tumoren met dergelijke defecten een verhoogde gevoeligheid zullen laten zien

voor door talazoparib gemedieerde DNA-schade, en daarom kunnen profiteren van de combinatie van talazoparib en avelumab.

Het primaire doel van dit onderzoek is het beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van de combinatie avelumab plus talazoparib bij ongeveer 200 patiënten met lokaal gevorderde (primaire of terugkerende) of gemetastaseerde vaste tumoren met een pathogeen of mogelijk pathogeen kiemlijn- of somatisch gendefect van BRCA1, BRCA2 of ATM, die minimaal een eerste lijn van de standaardzorgbehandeling (SOC) voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte hebben ontvangen, tenzij andere voorafgaande behandelingsvereisten zijn gespecificeerd. Verwacht wordt dat deze patiënten met weinig therapeutische opties na progressie tijdens chemotherapie, en van wie de tumoren sensibiliserende defecten in BRCA 1/2 of ATM bevatten, waarschijnlijk het meeste profijt zullen hebben van de combinatiebehandeling, onafhankelijk van hun tumortype. Er blijft een sterk on vervulde behoefte bij de behandeling van deze patiënten.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

- * Het beoordelen van de ORR van avelumab in combinatie met talazoparib bij patiënten met lokaal gevorderde of metastatische vaste tumoren die een BRCA1-, BRCA2- of ATM-defect bevatten.

Secondaire doelstellingen:

- * Het beoordelen van de algehele veiligheid en verdraagbaarheid van avelumab in combinatie met talazoparib.
- * Het kenmerken van de PK van avelumab en talazoparib wanneer gegeven in combinatie.
- * Het evalueren van de immunogeniciteit van avelumab wanneer gegeven in combinatie met talazoparib.
- * Het beoordelen van de antitumoractiviteit van avelumab in combinatie met talazoparib.
- * Het beoordelen van de correlatie tussen de antitumoractiviteit van avelumab in combinatie met talazoparib met de PD-L1-expressie in tumorweefsel bij de baseline.
- * Het beoordelen van de correlatie van de antitumoractiviteit en het ontstaan van resistentie met defecten in een panel van belangrijke oncogenen, waaronder BRCA1/2 en ATM, en TMB in circulerend tumor-DNA. (ctDNA) en tumorweefsel bij de baseline, tijdens de behandeling en aan het einde van de behandeling.

Verkennde doelstellingen:

- * Het verkennen van mogelijk voorspellende en/of farmacodynamische biomarkers in perifeer bloed en tumorweefsel die relevant kunnen zijn voor de werkingswijze van, respons op of resistentie tegen avelumab in combinatie met talazoparib. Specifieke markers omvatten onder andere, maar zijn niet beperkt tot, biomarkers die verband houden met de immuunrespons en DDR.
- * Het beoordelen van de effecten van avelumab in combinatie met talazoparib op

door de patiënt gemelde uitkomsten waaronder beoordelingen van ziektegerelateerde symptomen, bijwerkingen van de behandeling, functioneren en gezondheidstoestand.

* Het beoordelen van de door de patiënt gerapporteerde symptomatische bijwerkingen voor avelumab in combinatie met talazoparib.

* Verkennend onderzoek mogelijk maken door afname van te bewaren biostalen, tenzij verboden door lokale voorschriften of beslissing van de ethische commissie.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 2b, open-label, multicenter, niet-gerandomiseerd onderzoek van avelumab in combinatie met talazoparib bij volwassen patiënten met lokaal gevorderde (primaire of terugkerende) of gemetastaseerde vaste tumoren met pathogene of mogelijk pathogene gendefecten van BRCA1 of BRCA2, of ATM in kiemlijn of als verlies-van-functie somatisch gendefect, die minimaal 1 lijn van SOC-behandeling voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte hebben ontvangen, tenzij andere voorafgaande behandelingsvereisten zijn gespecificeerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle ingeschreven patiënten krijgen avelumab en talazoparib.

Inschatting van belasting en risico

- Bloed afname (Zie E6)
- Studie visites
- Vragenlijsten
- Scans: CT/MRI of bot scan
- Bijwerkingen (zie vraag E9)

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

Science Center Drive 10555
San Diego 92121
US

Wetenschappelijk

Pfizer

Science Center Drive 10555
San Diego 92121
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. Pathogene of mogelijk pathogene kiembaan of somatisch gendefect zoals bepaald door lokale beoordeling en classificatie:
 - * één of meer BRCA1- of BRCA2-gendefecten (Cohort 1);
 - * een ATM-gendefect in de afwezigheid van een gelijktijdig BRCA 1/2-defect (Cohort 2).Opmerking: in het geval dat een patiënt bijkomende defecten heeft in meer dan 1 van de drie genen (BRCA1 of BRCA2 of ATM), worden ze ingeschreven in Cohort 1.
De aanwezigheid van gendefecten moet zijn vastgesteld door lokale beoordeling en classificatie met behulp van een test van kiemlijn- of tumor-DNA die is uitgevoerd in een CAP / CLIA-gecertificeerd (of vergelijkbaar lokaal of regionaal certificeringslaboratorium).
2. Histologische diagnose van lokaal gevorderde (primair of recidiverend) of gemetastaseerde vaste tumoren die niet veranderen met een curatieve behandeling, als volgt:
 - a. Recidiverende epitheliale eierstokkanker:
 - * patiënten moeten op zijn minst 1 maar niet meer dan 5 volledige eerdere cytotoxische chemotherapieën hebben ondergaan, inclusief op zijn minst 1 kuur van een behandeling gebaseerd op platinum;
 - * er mag geen sprake zijn van ziekteprogressie tijdens of in 1 maand na de laatste dosis van de meest recente chemotherapie op basis van platinum;
 - * platinum gevoeligheidsvereisten:

- * indien eerder behandeld met *2 eerdere cytotoxische chemotherapieën, moet er sprake zijn van ziekteprogressie binnen 6 maanden na de laatste dosis van de chemotherapie op basis van platinum, ook wel *platinum resistente recidiverende aandoening* genaamd;
 - * indien eerder behandeld met >2 eerdere cytotoxische chemotherapieën, is een platinum-resistente recidiverende aandoening toegestaan.
 - * een behandeling die gestart is met cytotoxische chemotherapie en opgevolgd is met een andere onderhoudsbehandeling na de beste respons op de initiële cytotoxische behandeling telt als één eerdere behandellijn.
- b. Triple negatieve borstkanker (Triple Negative Breast Cancer, TNBC) (gedefinieerd als ER- en PgR-negatief [IHC nucleaire kleuring <5%] en HER2-negatief [IHC-kleuring 0, 1+ of 2+ en/of niet-versterkte ISH met een ratio onder de 2,0]) of hormoon-receptor-positieve (HR+), HER2-negatieve borstkanker:
- * eerder behandeld met niet meer dan 3 eerdere chemotherapieën voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker;
 - * er is geen limiet voor het aantal eerdere endocriene behandelingen of gerichte kankerbehandelingen, zoals zoogdierdoel van rapamycine (mammalian target of rapamycin, mTOR) of cycline-afhankelijke kinase (CDK)4/6-remmers, of vasculaire endotheel groeifactorremmers (vascular endothelial growth factor inhibitors, VEGF);
 - * een eerdere neo-adjuvante/adjuvante behandeling telt als 1 behandellijn voor eerdere chemotherapie in het geval er sprake was van ziekteprogressie tijdens de behandeling of binnen de 6 maanden na de laatste behandeldosis;
 - * patiënten moeten een chemotherapie behandeling met taxanen of anthracyclinen ondergaan hebben in de neo-adjuvante, adjuvante of gevorderde setting, tenzij hij/zij niet in aanmerking kwam voor deze behandelingen;
 - * er moet geen sprake zijn van ziekteprogressie tijdens de behandeling of binnen 6 maanden na de laatste dosis van de chemotherapie op basis van platinum voor patiënten die eerder behandeld zijn met een chemotherapie op basis van platinum in een neo-adjuvante/adjuvante setting;
 - * Patiënten die eerder zijn behandeld met op platina gebaseerde chemotherapie in een gevorderd / gemetastaseerd stadium, mogen binnen 6 maanden na de start van een platina-houdend regime geen progressie van de ziekte hebben gehad;
 - * patiënten met HR+ borstkanker moeten op zijn minst 1 endocriene behandeling (adjuvant of gemetastaseerd) hebben ondergaan, tenzij zij niet in aanmerking kwamen voor endocriene behandeling.
- c. Gemetastaseerd castratieresistente prostaatcancer (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) zonder kleine cel kenmerken:
- * patiënten met uitzaaiingen die zich beperken tot regionale lymfeklieren in het bekken (onder de aortavertakking) komen niet in aanmerking tenzij uitzaaiingen in de botten zijn aangetoond middels een botscan;
 - * progressie op op zijn minst één behandellijn van anti-androgeen therapie van de tweede generatie (enzalutamide en/of abirateron acetaat/prednison) voor de behandeling van mCRPC;
 - * hebben niet meer dan 2 eerdere chemotherapieën ondergaan voor mCRPC. Patiënten mogen radium-223 gekregen hebben, dit telt niet mee als behandellijn voor eerdere chemotherapie;
 - * serumtestosteron *1,73 nmol/l (50 ng/dl);
 - * bilaterale orchidectomie of lopende androgeen deprivatie therapie met een gonadotropine

vrijgevend hormoon (gonadotropin-releasing hormoon, GnRH) agonist/antagonist (operatieve of medische castratie);

- * progressieve aandoening bij de inschrijving, gedefinieerd middels 1 of meer van de onderstaande 3 criteria:

- * minimaal 3 opeenvolgende stijgende PSA-waarden met een interval van op zijn minst 1 week tussen de bepalingen. De PSA-waarde bij de screening moet $\geq 2 \text{ ng/ml}$ (2 ng/ml) zijn indien alleen in aanmerking komend bij PSA-progressie;

- * ziekteprogressie zoals gedefinieerd door RECIST v1.1;

- * ziekteprogressie in de botten zoals gedefinieerd door prostaatkankerwerkgroep 3 (Prostate Cancer Working Group 3, PCWG3) met 2 of meer nieuwe gemetastaseerde laesies op een botscan (bevestig onduidelijke resultaten met een andere beeldmodaliteit).

d. Gemetastaseerd ductaal adenocarcinoom van de alvleesklier:

- * zijn eerder behandeld met op zijn minst 1 maar niet meer dan 2 eerdere cytotoxische chemotherapieën (inclusief op zijn minst één van de volgende: FOLFIRINOX of een behandeling met gemcitabine) tenzij hij/zij hier niet voor in aanmerking kwam of de patiënt deze behandelingen afwees;

- * er moet geen sprake zijn van ziekteprogressie binnen 6 maanden na de start van een behandeling met platinum.

e. Een andere gevorderde vaste tumor:

- * heeft op zijn minst 1 eerdere standaardbehandeling ondergaan, indien deze bestaat, passend bij het respectievelijke tumortype tenzij hij/zij hier niet voor in aanmerking kwam of deze behandelingen heeft afgewezen;

- * patiënten mogen geen ziekteprogressie hebben gehad binnen 6 maanden na initiatie van een platinum-bevattend regime.

- * patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom (non-small cell lung carcinoma, NSCLC) met B-Raf proto-oncogene (BRAF)V600-mutaties of met ALK en c-Ros oncogene 1 (ROS1) translocaties/rearrangementen moeten de passende gerichte therapie hebben gekregen, zoals goedgekeurd door de passende gezondheidszorgautoriteit. Patiënten met activerende EGFR-mutaties (epidermale-groefactorreceptor, EGFR) komen niet in aanmerking; niet-plaveiselcel histologieën moeten getest worden indien de EGFR-status onbekend is.

3. Een vers of recent tumorweefselmonster is beschikbaar van een diagnostische biopsie/operatie of een gemetastaseerd tumorbiopsie is beschikbaar; het monster moet binnen 24 maanden vóór de inschrijving in het onderzoek verkregen zijn. Indien er alleen sprake is van botaandoeningen wordt een gearriveerd tumorweefselmonster verkregen binnen 5 jaar vóór de inschrijving in het onderzoek geaccepteerd voor patiënten die geen prostaatkanker hebben en een vers botbiopsie wordt geaccepteerd voor patiënten met alleen prostaatkanker. (Zie sectie 7.4.1 voor meer informatie).

4. Hebben een progressieve aandoening bij inschrijving in het onderzoek, zoals gedefinieerd door RECIST v1.1 (uitgezonderd mCRPC, die moeten voldoen aan het criterium 2c hierboven).

5. Moeten een meetbare ziekte hebben volgens RECIST v1.1 met op zijn minst 1 meetbare laesie die niet eerder bestraald is (voor patiënten met mCRPC is uitsluitend een niet-meetbare ziekte voldoende).

6. Leeftijd ≥ 18 jaar (uitgezonderd Japan, waar patiënten ouder dan 20 jaar moeten zijn).

7. ECOG-prestatiestatus (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, PS) van 0 of 1.

8. Adequate beemergfunctie (zonder hematopoëtische groeifactor of ondersteuning middels transfusie binnen 14 dagen vóór inschrijving in het onderzoek), inclusief:

- a. absoluut aantal neutrofielen (Absolute Neutrophil Count, ANC) *1.500 cellen/mm³ of *1,5 x 10⁹/l;
 - b. bloedplaatjes *100.000/mm³ of *100 x 10⁹/l;
 - c. hemoglobine *9 g/dl (*5,6 mmol/l).
9. Adequate nierfunctie zoals gedefinieerd door een geschatte creatinineklaring van *30 ml/min volgens de Cockcroft-Gault formule:
- * $CLCR = \{[(140 * \text{leeftijd}) \times \text{gewicht}] / (72 \times SCR)\} \times 0,85$ (voor vrouwen), met CLCR (creatinineklaring) gemeten in ml/min, leeftijd in jaren, gewicht in kilogram (kg) en SCR (creatinine in het serum) in mg/dl;
 - * of zoals gemeten met een 24-uurs urinebeoordeling.
- OPMERKING: Patiënten met matige nierinsufficiëntie (30-59 ml / min) zullen een verlaagde startdosis voor talazoparib. (Zie paragraaf 5.4.2).
10. Adequate leverfunctie, inclusief:
- a. totaal bilirubine in het serum *1,5 x de bovenlimiet van normale waarde (upper limit of normal, ULN);
 - b. aspartaat- en alanine-aminotransferase (AST en ALT) *2,5 x ULN.
11. Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de screening een negatieve zwangerschapstest of zwangerschapstest in het bloed hebben.
- Vrouwen in de volgende categorieën worden niet beschouwd als vrouwen in de vruchtbare leeftijd (WOCBP):
1. Premenopausale vrouw met 1 van de volgende:
 - * Gedocumenteerde hysterectomie;
 - * Gedocumenteerde bilaterale salpingectomie;
 - * Gedocumenteerde bilaterale ovariëctomie.
- Voor personen met permanente onvruchtbaarheid als gevolg van een alternatieve medische oorzaak anders dan het bovenstaande (bijv. Mulleriaanse agenesis, androgeenongevoeligheid), moet de onderzoeker discretie toegepast op het bepalen van studie-entry.
- Opmerking: documentatie voor een van de bovenstaande categorieën kan afkomstig zijn van de site personeel beoordeling van de medische dossiers van de deelnemer, medisch onderzoek of medische geschiedenis interview. De documentatiemethode zou moeten zijn opgenomen in het medische dossier van de deelnemer voor de studie.;
2. Postmenopauzale vrouw:
 - * Een postmenopauzale toestand wordt gedefinieerd als een leeftijd van 60 jaar of ouder of geen twaalfde maand zonder een andere medische oorzaak.
 - * Een hoog follikelstimulerend hormoon (FSH) -niveau in het postmenopauzale bereik kan worden gebruikt om een **postmenopauzale toestand te bevestigen bij vrouwen die geen hormonale anticonceptie of hormoonsubstitutie therapie (HST) gebruiken.
 - * Vrouwen die HST gebruiken en bij wie de menopauzale status twijfelachtig is, moeten een van de niet-effectieve hormonale, zeer effectieve anticonceptie gebruiken als ze hun HST tijdens het onderzoek willen voortzetten. Anders moeten ze stoppen met HST om de postmenopauzale periode te bevestigen status voor studie-inschrijving.
12. Bewijs van een persoonlijk ondertekend en gedateerd informatie- en toestemmingsformulier dat aantoont dat de patiënt geïnformeerd is over alle pertinente aspecten van het onderzoek.
13. Bereid en in staat zijn om de afspraken voor de geplande bezoeken na te komen, en om het behandelingsplan, de laboratoriumtests en andere onderzoeksprocedures te volgen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere behandeling met een PARP-remmer.
2. Eerdere immunotherapie met een anti PD 1, anti PD L1, anti PD L2 of anti CTLA 4 antilichaam.
3. Eerdere kankerbehandeling binnen 2 weken vóór de inschrijving in het onderzoek of eerdere bestralingstherapie binnen 2 weken vóór de inschrijving in het onderzoek. Eerdere palliatieve bestraling voor gemetastaseerde laesie(s) is toegestaan, mist dit op zijn minst 2 dagen vóór de inschrijving in het onderzoek is voltooid en er geen klinisch significante toxiciteiten verwacht worden (bijv. mucositis, oesofagitis).
4. Zware operatie binnen 4 weken vóór de inschrijving in het onderzoek.
5. Gebruik van immunosuppressiva op het moment van inschrijving in het onderzoek, MET UITZONDERING VAN de onderstaande toegestane steroïden:
 - a. intranasale, geïnhaleerde, topische steroïden, oogdruppels of lokale injecties met steroïden (bijv. intra-articulaire injectie);
 - b. systemische corticosteroïden met fysiologische doses van *10 mg/dag of prednison of een equivalent hiervan;
 - c. steroïden als medicatie om overgevoeligheidsreacties te voorkomen (bijv. premedicatie voor een CT-scan).
6. Bekende eerdere ernstige overgevoeligheid voor het onderzoeksmiddel of een component van de formulering ervan, inclusief bekende ernstige overgevoeligheidsreacties op monoklonale antilichamen (Nationaal Kanker Instituut gemeenschappelijke Terminologiecriteria voor Bijwerkingen, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE] v4.03 Graad *3).
7. Bekende voorgeschiedenis van immuungemedieerde colitis, inflammatoire darmziekte, longontsteking, longfibrose.
8. Actieve of eerdere auto-immuunziekte die kan verslechteren bij gebruik van een immuunstimulerend middel. Patiënten met diabetes type I, vitiligo, psoriasis of een te snel of te langzaam werkende schildklier waarvoor geen immunosuppressieve behandeling vereist is, komen in aanmerking voor deelname.
9. Eerdere orgaantransplantatie, inclusief allogene stamceltransplantatie.
10. Binnen 4 weken vóór de inschrijving in het onderzoek een verzwakt vaccin gekregen hebben.
11. Diagnose van myelodysplasie (myelodysplastic syndrome, MDS).
12. Bekende symptomatische hersenuitzaaiingen waarvoor steroïden nodig zijn. Patiënten met een eerdere diagnose van hersenuitzaaiingen komen in aanmerking voor deelname indien ze vóór inschrijving in het onderzoek hun behandeling hebben afgerond en zijn hersteld van de acute effecten van de bestraling of operatie, op zijn minst 4 weken gestopt zijn met hun behandeling met corticosteroïden voor deze uitzaaiingen en neurologisch gezien stabiel zijn.
13. Deelname aan andere onderzoeken met een experimente(e)l(e) geneesmiddel(en) binnen 4 weken vóór de inschrijving in het onderzoek en/of tijdens deelname aan het onderzoek.
14. Persisterende toxiciteit die samenhangt met een eerdere behandeling (NCI CTCAE v4.03 Graad >1); maar alopecie en sensorische neuropathie Graad *2 of andere Graad *2 bijwerkingen die naar het oordeel van de arts geen veiligheidsrisico vormen, zijn acceptabel.

15. Bekende voorgeschiedenis van positieve uitslag op een test voor het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of bekend verworven immunodeficiëntiesyndroom (aids).
16. Infectie met het hepatitis B virus (HBV) of hepatitis C virus (HCV) bij de screening (positieve HBV oppervlak-antigeen of HCV-RNA indien positief op anti-HCV antilichaamtest).
17. Actieve infectie waarvoor systemische behandeling nodig is. Kleine infecties, bijv. periodontale of urineweginfectie (urinary tract infection, UTI) die behandeld kunnen worden met een korte antibioticakuur zijn toegestaan.
18. Klinisch significante (d.w.z. actieve) cardiovasculaire aandoening: cerebraal vasculair accident/beroerte (<6 maanden vóór de inschrijving in het onderzoek), myocardinfarct (<6 maanden vóór de inschrijving in het onderzoek), instabiele angina, congestief hartfalen (*New York Heart Association Classificatie Klasse II) of een ernstige hartritmestoornis waarvoor medicatie nodig is.
19. Huidig of verwacht gebruik van sterke P-gp-remmers binnen 7 dagen voorafgaand aan de registratie, of verwacht gebruik tijdens het onderzoek. Raadpleeg voor een lijst met sterke P-gp-remmers Paragraaf 5.7.10.
20. Het niet kunnen doorslikken van capsules, bekende intolerantie voor talazoparib of de hulpstoffen ervan, bekend malabsorptiesyndroom of andere aandoening waardoor de opname van talazoparib gehinderd kan worden.
21. Bisfosfonaat of denosumab dosering die niet stabiel was (d.w.z. niet hetzelfde) gedurende op zijn minst 2 weken vóór de inschrijving in het onderzoek voor patiënten die deze behandelingen krijgen.
22. Een andere acute of chronische medische of psychiatrische aandoening inclusief recente (in het afgelopen jaar) of actieve zelfmoordneiging of -gedrag of afwijkende laboratoriumwaarde die het risico dat samenhangt met onderzoeksdeelname of met de toediening van het onderzoeksmiddel kan vergroten of die de interpretatie van de onderzoeksresultaten kan beïnvloeden en, naar het oordeel van de onderzoeker, de patiënt ongeschikt zou maken voor deelname aan dit onderzoek.
23. Diagnose van een andere maligniteit binnen 2 jaar vóór de inschrijving in het onderzoek, met uitzondering van adequaat behandelde basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom, borst-, blaas- of baarmoederhalscarcinoom in situ, low-grade (Gleason *6) prostaatkanker onder toezicht zonder plannen voor een behandeling (bijv. operatie, bestraling of castratie) of andere laag-risico tumoren in een vroeg stadium.
24. Zwangere vrouwelijke patiënten, vrouwelijke borstvoeding gevende vrouwen en vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd die niet bereid of in staat zijn om een methode van zeer effectieve anticonceptie te gebruiken zoals uiteengezet in dit protocol tijdens de behandeling en gedurende ten minste 30 dagen na de laatste dosis avelumab en voor ten minste 7 maanden na de laatste dosis talazoparib; vruchtbare mannelijke patiënten met vrouwelijke partners van reproductief potentieel of zwangere partners, die geen condoom willen gebruiken (zelfs na vasectomie) tijdens de behandeling en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis talazoparib.
25. Onderzoekspersoneel van het centrum dat direct betrokken is bij de uitvoering van het onderzoek, en hun familieleden, medewerkers van het centrum die anderszins onder toezicht staan van de onderzoeker of patiënten die werknemers zijn van Pfizer, met inbegrip van hun familieleden, en die rechtstreeks bij de uitvoering van het onderzoek zijn betrokken.

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:	23-05-2019
Aantal proefpersonen:	22
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Bavencio
Generieke naam:	Avelumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MDV3800, BMN 673
Generieke naam:	Talazoparib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2018

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2018-000345-39-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03565991
CCMO	NL66360.028.18