

Een open-label, multicenter, klinisch fase I/II-onderzoek naar VXM01 in combinatie met avelumab bij patiënten met progressief glioblastoom na reguliere behandeling, met of zonder tweede operatie.

Gepubliceerd: 05-06-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doelstelling:* Veiligheid en verdraagbaarheid van VXM01 in combinatie met avelumab
Secundaire doelstellingen:* Effectiviteit van VXM01 in combinatie met avelumab door beoordeling van de objectieve response rate (ORR) van de tumor aan de hand...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48738

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

VXM01 plus Avelumab combinatie studie in progressief glioblastoom

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Glioblastoom, hersentumor

Aandoening

Glioblastoma

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: VAXIMM GmbH

Overige ondersteuning: Merck, Pfizer, VAXIMM GmbH

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Avelumab, Glioblastoom, VXM01

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

- Veiligheid en verdraagbaarheid tot maximaal 60 weken na eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel (inclusief afsluitend bezoek, week 60)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Beste algehele respons (OR) en duur van respons (DoR) op onderzoeksgeneesmiddel volgens iRANO bij proefpersonen met of zonder chirurgie voor inclusie in het onderzoek (tot heroperatie)
- De klinische respons zoals beoordeeld door tijd tot progressie (TTP), progressievrije overleving (PFS), recidievrije overleving na heroperatie (RFS) en algehele overleving (OS) tot het einde van het onderzoek

Verkennde eindpunten:

- Patiënt-individuele VEGFR-2-specifieke IFN-gamma T-celreacties voor en na vaccinatie, beoordeeld aan de hand van Enzyme Linked Immuno Spot (ELISpot) met mononucleaire cellen uit gecryopreserveerd perifere bloed (alle proefpersonen)
- Frequentie van perifere regulerende T-cellen (Tregs) en myeloid derived

suppressor cells (MDSCs), gemeten met flowcytometrie

- Beoordeling van kleuringen van tumorweefsel met immunohistochemie/-fluorescentie waaronder, maar niet beperkt tot, VEGFR-2-expressie op tumorcellen en tumorvasculatuur, effector-T-celinfiltratie, Tregs, MDSCs, PD-1, PD-L1 (primaire tumoren van alle proefpersonen en recidiverende tumoren van geheropereerde proefpersonen)
- Tumor-PTEN-mutatie/deletiestatus (primaire tumoren van alle proefpersonen en recidiverende tumoren van geheropereerde proefpersonen)
- Microsatelliet-instabiliteit (MSI) / DNA-mismatchherstel (MMR) status
- TCR-sequencing van tumorinfiltrerende lymfocyten (TILs) en perifere T-cellen.
- FK-profiel van avelumab in combinatie met VXM01
- Anti-avelumab anti-geneesmiddelantilichamen (ADA)
- Darm microbiom status

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

VXM01 is een experimenteel oraal immuuntherapeutisch genoverdrachtproduct bij kanker. Het bestaat uit een plasmide-DNA, pVAX10.VR2-1, die een expressiecassette codeert voor de humane vasculaire endotheliale groeifactorreceptor 2 (VEGFR-2). Dit DNA wordt na orale toediening aan de patiënt afgegeven door een levende verzwakte bacterie (*Salmonella enterica* subsp. *enterica* Serovar Typhi Strain Ty21a) die als levende drager dient. De biologische activiteit van VXM01 is als volgt:

1. Oraal toegediende *Salmonellae* die de expressieplasmide draagt komt in de gastheer via M-cellen in de darm. Na transcytose worden de bacteriën opgenomen door fagocytische cellen zoals macrofagen en dendritische cellen.
2. De expressieplasmiden worden afgegeven na overdracht van de plasmiden in het cytosol, hetzij via een specifiek transportsysteem of door endosomale lekkage.
3. De vector komt in de celkern en wordt getranscribeerd, wat tot antigeenexpressie in het cytosol van de gastheercel leidt. Geïnfecteerde

macrofagen gaan in apoptose en worden door dendritische bystandercellen opgenomen die antigenen van apoptotisch materiaal op MHC-I aanbieden.

4. Deze geactiveerde antigeenaanbiedende cellen induceren VEGFR-2-specifieke cytotoxische CD8+ T-cellen die vervolgens op de VEGFR-2-vormende cellen van de tumorvasculatuur of de tumor zelf aangrijpen.

5. Door op de tumorvasculatuur aan te grijpen, veroorzaakt VXM01 antiangiogene effecten. Bij proefpersonen die VEGFR-2 op de tumorcellen vormen, dient VEGFR-2 als tumorgeassocieerd antigeen.

Resultaten uit eerdere en lopende klinische studies met VXM01 gaven een aanvaardbaar veiligheidsprofiel te zien. Behandeling met VXM01 gaf duidelijke anti-VEGFR-2-specifieke T-cel-immunoreacties bij proefpersonen, vooral na toediening van boosterimmunisaties. Deze immunoreacties gingen gepaard met veranderingen in de farmacodynamische biomarkers, wat wijst op antiangiogene activiteit van VXM01. Langdurige algehele overleving ging gepaard met een immunoreactie op VXM01.

Op basis van de farmacodynamische effecten van VXM01 en avelumab valt een synergistische activiteit van beide middelen te verwachten. VXM01 blijkt doelwit-specifieke CD8+ T-cellen bij dieren en proefpersonen met kanker te induceren. In de klinische studie VXM01-02-DE zijn signalen waargenomen die wijzen op een gunstig effect van de behandeling bij proefpersonen die aan recidiverend glioblastoom met VXM01 lijden. Het effect was met name zichtbaar bij proefpersonen met een hoge concentratie van het doelwitantigeen VEGFR-2 in de tumor. Het aantal infiltrerende T-cellen in het uit de heroperatie verkregen tumorweefsel was hoger dan in de primaire tumor.

Met een effect zowel op het niveau van binding van APC aan T-cellen en in het T-celcompartiment van de tumorcel verhoogt avelumab het aantal CD8+PD-1+ T-cellen en de CD8+ effector geheugen T (TEM)-cellen en geeft antitumor-T-cellen als gevolg van immuunsuppressie af door blokkering van de interactie tussen PD-1/PD-L1. In tegenstelling tot wat men vroeger dacht, kan met name PD-L1-remming bijzonder effectief zijn.

Het valt daarom te verwachten dat het aantal VEGFR-2-specifieke CD8+ T-cellen die door VXM01 in de darm worden geïnduceerd, kan worden verhoogd door gelijktijdige behandeling met avelumab met een effectievere werking in de micro-omgeving van de hersenen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

- * Veiligheid en verdraagbaarheid van VXM01 in combinatie met avelumab

Secundaire doelstellingen:

- * Effectiviteit van VXM01 in combinatie met avelumab door beoordeling van de objectieve response rate (ORR) van de tumor aan de hand van de Immunotherapy Response Assessment in Neuro-Oncology (iRANO)-criteria en volgens Okada et al., 2015 (zie bijlage I) in niet-geresecteerde en geresecteerde proefpersonen (tot aan heroperatie)

- * De effectiviteit van VXM01 in combinatie met avelumab door beoordeling van de klinische respons

Verkennde doelstellingen:

- * Effect van VXM01 plus avelumab op immuun- en biomarkers in tumorweefsel en bloedmonsters voor en na behandeling
- * De farmacokinetiek (FK) van avelumab in combinatie met VXM01 karakteriseren
- * De immunogeniteit van avelumab in combinatie met VXM01 karakteriseren
- * Het karakteriseren van de darmmicrobioom voor en na de behandeling

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek wordt verricht als een multicenter, open-label, fase I/II-onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van VXM01 in combinatie met avelumab bij proefpersonen met resecteerbaar en niet-resecteerbaar progressief glioblastoom na tumorresectie en chemotherapie met temozolomide.

Het onderzoek wordt verricht bij 30 proefpersonen met progressief glioblastoom:

- 24 proefpersonen die geen kandidaat voor een heroperatie van de tumor zijn (niet-resecteerbare proefpersonen)
- 6 proefpersonen die kandidaat voor een heroperatie van de tumor zijn (resecteerbare proefpersonen)

Patiënten die kandidaat voor heroperatie van de tumor zijn maar die om wat voor reden dan ook deze standaard chirurgische resectie niet ondergaan, mogen worden opgenomen in de niet-resecteerbare cohort, als de onderzoeker en medische monitor hiermee instemt.

Het onderzoek begint met een aanlooperperiode om vast te stellen welke dosis VXM01 (10^6 of 10^7 CFU/ml) in combinatie met avelumab (800 mg) gebruikt gaat worden. Dit deel van het onderzoek wordt alleen verricht bij de proefpersonen met niet-resecteerbaar glioblastoom.

Het onderzoek zal voor elke proefpersoon bestaan uit een screeningsperiode, een behandelings- en observatiefase van 60 weken inclusief een behandelingsfase van maximaal 48 weken met primaire en booster doses VXM01 in combinatie met avelumab en een observatiefase van 12 weken en met een afsluitend bezoek in week 60.

Proefpersonen worden binnen ongeveer 3 weken (dag -21 tot dag -1) voor toediening van het onderzoeksgeneesmiddel gescreend. Inclusie vindt plaats tijdens het inclusiebezoek (dag 0) nadat alle screenings- en inclusiebeoordelingen zijn verricht en de patiënt geschikt voor dit onderzoek wordt bevonden.

Proefpersonen ontvangen VXM01 in combinatie met avelumab gedurende maximaal 48 weken:

- VXM01 (10^6 of 10^7 CFU/ml) wordt toegediend als 4 eenmalige orale primaire doses op dag 1, 3, 5 en 7, gevolgd door eenmalige orale 4-weekse booster doses (van week 4 tot 48 bij niet-resecteerbare proefpersonen en van week 8 tot 48 bij resecteerbare proefpersonen).
- Avelumab (800 mg) wordt toegediend als eenmalige intraveneuze 2-weekse doses (bij resecteerbare proefpersonen wordt de behandeling gestopt na de derde dosis op dag 29 vanwege de heroperatie en wordt van week 8 tot 48 hervat).

De beoordelingen voor het afsluitend bezoek worden verricht in week 60.

Follow-upbezoeken worden verricht 1, 3, 6, 12 en 24 maanden na het afsluitende bezoek.

Als de onderzoeker dit nodig acht, wordt behandeling met de combinatie van VXM01 en avelumab na week 48 voortgezet in een voor de patiënt specifieke verlengingsfase. Proefpersonen mogen de onderzoeksbehandeling blijven ontvangen zolang zij naar het oordeel van de onderzoeker of gedelegeerde baat hebben bij de behandeling en niet voldoen aan een in het protocol beschreven stopzettingscriterium, of hun toestemming intrekken. De combinatie VXM01/avelumab mag niet gelijktijdig met andere antikankerbehandelingen worden gegeven.

Tijdens de verlengingsfase wordt VXM01 in combinatie met avelumab toegediend vanaf week 52 tot week 96 (VXM01 in een 4-weeks toedieningsschema en avelumab in een 2-weeks toedieningsschema). In dit geval zal de observatiefase 8 weken duren waarbij het bezoek voor de afsluiting van de patiëntspecifieke verlenging in week 104 plaatsvindt. Follow-upbezoeken vinden plaats 1, 3, 6, 12 en 24 maanden na het bezoek voor de afsluiting van de patiëntspecifieke verlenging. In geval van een patiëntspecifieke verlenging duurt het onderzoek ongeveer 107 weken (van screening tot einde verlenging). Het gehele onderzoek inclusief follow-up duurt ongeveer 5 jaar (rekruteringsfase van ongeveer 10 maanden, behandelingsfase van maximaal 24 maanden, follow-upfase van 24 maanden). Er wordt een veiligheidscommissie (Data Safety Monitoring Board - DSMB) gevormd om periodiek het verloop van het onderzoek en de gegevens te beoordelen voor wat betreft risico-voordeelbalans en aanbevelingen aan Vaximm te doen over voortzetting of aanpassing van het onderzoek. Daarnaast wordt de DSMB geconsulteerd als een van behandelingslimiterende toxiciteit (TLT) wordt aangeduid als mogelijk verband houdend met een van de onderzoeksgeneesmiddelen. Aanlooperperiode: Volgens de planning worden in de aanlooperperiode twee doses VXM01 onderzocht, 10^6 CFU/ml en VXM01 10^7 CFU/ml.

De eerste 3 met VXM01 10^6 CFU/ml in combinatie met avelumab behandelde niet-resecteerbare proefpersonen worden gespreid geïncubeerd (1+2). Dit betekent dat er omwille van de veiligheid een tijdsinterval van minstens 5 weken is tussen de toediening aan de eerste patiënt en de volgende 2 proefpersonen (TLT-observatieperiode). Op voorwaarde dat er geen TLTs worden waargenomen, wordt de dosis VXM01 verhoogd naar 10^7 CFU/ml.

Zo worden ook de eerste 3 met VXM01 10^7 CFU/ml in combinatie met avelumab behandelde proefpersonen gespreid geïncubeerd (1+2). Dit betekent dat er omwille van de veiligheid een tijdsinterval van minstens 5 weken zal zijn tussen de toediening aan de eerste patiënt en de volgende 2 proefpersonen. Op voorwaarde dat de veiligheid en verdraagbaarheid voor de dosis VXM01 10^7 CFU/ml in combinatie met avelumab acceptabel worden geacht, kunnen, na goedkeuring van de DSMB, alle met VXM01 10^6 CFU/ml in combinatie met avelumab behandelde proefpersonen worden behandeld met de hogere dosis (dosisescalatie bij proefpersonen toegestaan), dit ter beoordeling van de onderzoeker.

Mochten er bij de eerste drie proefpersonen met VXM01 10^6 of 10^7 CFU/ml TLTs worden waargenomen, worden er nog eens 3 proefpersonen in deze dosisgroep opgenomen. Na een extra tijdsinterval van 5 weken en beoordeling van de veiligheidsgegevens kan, na beoordeling door de DSMB, worden begonnen met behandeling met de dosis 10^7 CFU/ml (voor de met 10^6 CFU/ml behandelde proefpersonen) of de gelijktijdige inclusie van alle resterende

onderzoeksdeelnemers (in geval van behandeling met de dosis 10^7 CFU/ml). In alle gevallen wordt de beslissing om de dosis van 10^6 CFU/ml te verhogen naar 10^7 CFU/ml VXM01 en om na de inlooperperiode van het onderzoek verder te gaan met de dosis 10^7 CFU/ml, genomen na beoordeling door de DSMB, Vaximm en de medische monitor. Daarbij wordt rekening gehouden met de in het protocol omschreven regels voor *Stopzetting van behandeling*.

In het onwaarschijnlijke geval dat er bij de dosis 10^6 CFU/ml twee of meer TLTs optreden, wordt een besluit om de dosis te verlagen en naar welke dosis, en om het onderzoek al of niet voort te zetten, ook genomen na beoordeling door de DSMB, Vaximm en de medische monitor.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Elke niet-resecteerbare patiënt ontvangt in totaal 4 primaire en 12 boosterdoses VXM01 tot week 48 en 25 doses avelumab. In geval van een patiëntspecifieke verlenging worden nog eens 12 doses VXM01 en nog eens 23 doses avelumab gegeven. Daarmee worden maximaal 28 doses VXM01 en 48 doses avelumab gegeven. Elke resecteerbare patiënt ontvangt in totaal 4 primaire en 11 boosterdoses VXM01 tot week 48 en 21 doses avelumab. In geval van een patiëntspecifieke verlenging worden nog eens 12 doses VXM01 en nog eens 23 doses avelumab gegeven. Daarmee worden maximaal 27 doses VXM01 en 44 doses avelumab gegeven. Voor avelumab wordt een vast doseringsregime van 800 mg, toegediend als een IV infusie van 1 uur Q2W gebruikt. Na de infusies van avelumab moeten patiënten tot 60 minuten na de infusie worden geobserveerd op mogelijke infusiegerelateerde reacties.

Inschatting van belasting en risico

VXM01

In het eerste onderzoek naar VXM01 bij mensen werd het geneesmiddel goed verdragen. Er werden geen ernstige ongewenste bijwerkingen gemeld die leidden tot onderbreking van de behandeling. Ook zijn er geen gevallen gemeld van overlijden waarbij er een oorzakelijk verband was met VXM01.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij 1 of meer op de 10 gebruikers)

- Buikpijn (27%, 27 op de 100 gebruikers),
- Diarree (27%, 27 op de 100),
- Misselijkheid en overgeven (beide 13%, 13 op de 100),
- Kleinere aantallen bloedplaatjes (17%, 17 op de 100) en witte bloedcellen (20%, 20 op de 100).

• Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij 1 of meer op de 100, maar minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Hoge bloeddruk
- Verlaagd aantal rode bloedcellen
- Verhoogd gehalte creatinine
- Verlaagd aantal bloedplaatjes

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij 1 of meer op de 1000, maar minder dan 1 op de 100 gebruikers)

Lichte verhoging van de bloeddruk en bijwerkingen op de nierfunctie zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met VXM01, maar ook bij vergelijkbare aantallen patiënten die werden behandeld met een nepbehandeling. De relatie met VXM01 blijft dus onduidelijk. Uit dieronderzoeken weten we dat wonden trager kunnen genezen, maar dat is te verwachten vanwege de manier waarop VXM01 werkt. Dragerbacteriën (zoals 'Typhoral*' in vaccins tegen tyfus) bij mensen
De volgende ongewenste effecten zijn gemeld in klinische onderzoeken met capsules *Typhoral*:

Vaak voorkomend (1-10%, 1-10 op de 100 gebruikers):

- Buikpijn,
- misselijkheid,
- braken,
- diarree,
- koorts,
- hoofdpijn,
- uitslag

Deze symptomen verdwenen binnen enkele dagen zonder behandeling. Er zijn geen ernstige systemische reacties gemeld die van invloed zijn op het hele lichaam.

De volgende bijwerkingen zijn bekend uit marktonderzoek; de incidentie kan niet worden berekend:

- Allergische reacties en ernstige allergische reacties
- Verminderde eetlust
- Paresthesie, duizeligheid
- Flatulentie
- Huidreacties zoals dermatitis, exantheem, pruritus en urticaria
- Gewrichtspijn, spierpijn en rugpijn
- Zwakte
- Malaise
- Vermoeidheid
- Rillingen
- Griepachtige symptomen

Avelumab (Bavencio®)

Er zijn drie soorten risico's die met gebruik van avelumab gepaard gaan:

algemene tekenen en symptomen, reacties tijdens of na het infuus (ook wel 'infuusgerelateerde reacties' genoemd) en bijwerkingen op het afweersysteem.

De volgende algemene bijwerkingen zijn waargenomen bij 10% of meer van de patiënten, in een groep van 1738 patiënten die behandeld werden met avelumab, volgens de resultaten van twee oncologische klinisch onderzoeken bij patiënten met verschillende typen vaste tumoren:

- Vermoeidheid
- Misselijkheid (vervelend gevoel in de maag)
- Diarree (vaak ontlasting hebben, met een dunne, waterige ontlasting)
- Verstopping (moeizame stoelgang)
- Verminderde eetlust
- Infuusgerelateerde reactie
- Gewichtsverlies
- Overgeven

- Bloedarmoede (laag aantal rode bloedcellen)
- Buikpijn
- Hoesten
- Koorts (verhoging)
- Dyspneu (kortademigheid)
- Pruritus (jeuk)
- Perifeer oedeem (ophoping van vocht in het lichaam wat tot zwelling leidt)
- Pijn in het bewegingsapparaat (botten en spieren) (waaronder rugpijn en pijn in de nek)
- Artralgie (gewrichtspijn)
- Duizeligheid
- Hoofdpijn
- Hypertensie (verhoogde bloeddruk)
- Urineweginfectie

Er kunnen allergische reacties of reacties op het infuus optreden tijdens of na het infuus. Hoewel avelumab een volledig menselijk eiwit is, kan dit risico toch niet volledig worden uitgesloten. Symptomen die kunnen optreden zijn onder andere koude rillingen of trillen, koorts, opvliegers, rugpijn, buikpijn, kortademigheid of een piepende ademhaling, daling van de bloeddruk, en netelroos. Infuusgerelateerde reacties zijn al eerder gezien bij behandeling met avelumab. Over het algemeen waren deze bijwerkingen licht tot matig en verdwijnen meestal met een vertraging of stopzetting van het infuus en met geschikte geneesmiddelen, maar in minder dan 1% van de patiënten kunnen ernstige tot levensbedreigende reacties optreden die geavanceerde cardiale levensinstandhouding vereisen en mogelijk fataal kunnen zijn.

Voor de preventie van infuusgerelateerde bijwerkingen en mogelijk allergische reacties ontvangen patiënten 30 tot 60 minuten voor de eerste 4 infusies premedicatie met een antihistamine (zogenaamde H1-blokker) en een ontstekingsremmend middel (paracetamol; in de VS acetaminophen).

Behalve deze bijwerkingen zijn er ook bijwerkingen gezien als gevolg van een verhoogde activiteit van het afweersysteem. De onderstaande bijwerkingen kunnen tijdelijk, langdurig of blijvend zijn of kunnen leiden tot overlijden. Maar de meeste van deze bijwerkingen zijn reversibel, afhankelijk van hun ernst en de gezondheidstoestand van de patiënt. Dit betekent dat ze verdwijnen als het geneesmiddel wordt gestopt. Voor de ernstigere reacties is behandeling nodig met geneesmiddelen die de werking van het afweersysteem remmen, ook wel 'immuunonderdrukkende middelen' genoemd (zoals corticosteroïden of krachtigere geneesmiddelen).

De volgende bijwerkingen die van invloed zijn op het afweersysteem zijn waargenomen bij patiënten die het onderzoeksmiddel kregen en kunnen ook hier voorkomen:

Bijwerkingen op het afweersysteem die zijn waargenomen bij 5% tot minder dan 10% van de patiënten

- Afwijkende werking van de schildklier (hierbij kan het gaan om een verhoogde of verlaagde werking of om ontsteking van de schildklier): hierbij kan een snelle hartslag optreden, meer zweten, extreme vermoeidheid, in gewicht aankomen of afvallen, haaruitval, veranderingen in stemming of gedrag zoals

prikkelbaarheid of vergeetachtigheid, het koud hebben, verstopping, een diepere stem krijgen.

- Ontsteking van de huid (uitslag): hierbij kan huiduitslag optreden, jeuk op de huid, roodheid van de huid, blaren of loslaten van de huid.

Bijwerkingen op het afweersysteem die zijn waargenomen bij 1% tot minder dan 5% van de patiënten

- Ontsteking van de dikke darm (colitis): hierbij kan diarree voorkomen (dunne ontlasting) of vaker naar de wc moeten dan normaal, bloed in de ontlasting of donkere, kleverige, teerachtige ontlasting, ernstige buikpijn of gevoeligheid van de buik.

- Longontsteking (pneumonitis): hierbij kan nieuw optredende of verergerde hoest voorkomen, kortademigheid, pijn op de borst.

Bijwerkingen op het afweersysteem die zijn waargenomen bij minder dan 1% van de patiënten

- Ontsteking van de lever (hepatitis): hierbij kan een gele verkleuring van de huid of het oogwit optreden, ernstige misselijkheid of overgeven, pijn aan de rechterkant van de buik, slaperigheid, donkere urine (de kleur van thee), gemakkelijker bloedingen of blauwe plekken krijgen, minder trek hebben dan normaal.

- Ontsteking van de nieren (nefritis): hierbij kan het zijn dat u minder plast dan normaal, dat er bloed in de urine zit, dat de enkels opzwellen, dat er verlies van eetlust is.

- Verminderde werking van de bijnieren (klieren die bovenop de nieren liggen), wat kan komen door een verminderde werking van de hypofyse (een klier in het hoofd): hierbij kan een zeer lage bloeddruk voorkomen, en extreme vermoeidheid.

- Verhoogde suikerspiegel in het bloed (suikerziekte of diabetes): hierbij kunnen mensen meer moet plassen dan normaal, kan men meer trek of meer dorst hebben dan normaal, kunnen misselijkheid of overgeven, en buikpijn optreden.

- Oogontsteking (uveïtis): hierbij kunnen veranderingen optreden in het gezichtsvermogen.

- Ontsteking van de spieren (myositis): hierbij kan ernstige of aanhoudende spierpijn of gewrichtspijn voorkomen, en ernstige spierzwakte.

- Ontsteking van het hart (myocarditis): hierbij kan pijn op de borst of een beklemd gevoel op de borst voorkomen, vermoeidheid, veranderingen in de hartslag, zoals een snelle hartslag, een slag over lijken te slaan of een bonzend gevoel, opzwellen van voeten en benen, moeite met ademen.

- Ontsteking van de zenuwen (syndroom van Guillain-Barré): hierbij kan een gevoel optreden van slapende armen en benen, zwakte in de benen die zich uitbreidt naar het bovenlichaam en kan leiden tot tijdelijke verlamming.

Bij behandeling met avelumab zijn incidentele gevallen van immuungemedieerde pneumonitis, immuungemedieerde hepatitis en immuungemedieerde myocarditis met dodelijke afloop gezien.

Daarnaast kunnen de onderzoeksgelateerde metingen (bloedmonsters, MRI-scans, ECG) die als onderdeel van dit klinisch onderzoek worden verricht ongemak geven. Zie bijlage B van het toestemmingsformulier voor meer informatie over andere ongemakken en risico's die bij de verschillende onderzoeken kunnen

optreden.

Contactpersonen

Publiek

VAXIMM GmbH

Harrlachweg 2
Mannheim 68163
DE

Wetenschappelijk

VAXIMM GmbH

Harrlachweg 2
Mannheim 68163
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. Proefpersonen die tijdens het onderzoek instructies kunnen begrijpen en opvolgen
2. Vermogen en bereidheid om schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven met handtekening en datum

3. Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen. Vrouwelijke proefpersonen moeten minstens 2 jaar postmenopauzaal zijn of chirurgisch gesteriliseerd zijn
4. Leeftijd ≥ 18 jaar
5. Histologisch gediagnosticeerd intracranieel supratentorieel maligne glioom (contrastversterkend glioblastoom WHO Graad IV)
6. Aanwijzingen van tumorprogressie volgens de RANO-criteria na minstens één eerder regime met daarin bestraling en chemotherapie met temozolomide, gemeten met MRI
- * Radiotherapie moet minstens 3 maanden voor het inclusiebezoek zijn voltooid
7. Kandidaat voor heroperatie van de tumor (alleen voor de resecteerbare arm [n=6])
- * Neurochirurgische interventie moet 30 dagen uitstelbaar zijn
8. Adequate beenmergfunctie waaronder: Absolute neutrofielentelling (ANC) $\geq 1.500/\text{mm}^3$ of $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$; Trombocyten $\geq 100.000/\text{mm}^3$ of $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$; Hemoglobine $\geq 9 \text{ g/dl}$ (mag met transfusie zijn); INR $< 1,5 \times \text{ULN}$. Proefpersonen met gedocumenteerde benigne cyclische neutropenie zijn toegestaan indien WBC-telling $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ is met absolute neutrofielentelling $\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$ en passende hematologische parameters: leukocyten $\geq 4,0 \times 10^9/\text{l}$, lymfocyten $\geq 0,6 \times 10^9/\text{l}$
9. Adequate leverfunctie gedefinieerd door een totale bilirubineconcentratie $\leq 1,5 \times$ de bovengrens van het normale bereik (ULN), aspartaataminotransferase (AST) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$, en alanineaminotransferase (ALT) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ of, voor proefpersonen met gedocumenteerde metastatische ziekte in de lever, AST en ALT $\leq 5 \times \text{ULN}$. Proefpersonen met gedocumenteerd syndroom van Gilbert zijn toegestaan indien totaal bilirubine $\leq 3 \times \text{ULN}$
10. Adequate nierfunctie gedefinieerd door een geschatte creatinineklaring $\geq 30 \text{ ml/min}$ volgens de Cockcroft-Gault-formule
11. Patiënten moeten een MRI kunnen laten maken
12. Afwezigheid van actieve bacteriële infectie waarvoor behandeling met antibiotica nodig is
13. Karnofsky functionele status ≥ 70
14. Primaire (of meest recent verkregen die beschikbaar zijn) tumormonsters beschikbaar voor pathologisch onderzoek, panel sequencing en centrale detectie van T-celrespons in perifeer bloed en tumorweefsel.
15. Geen medische of sociale omstandigheden die de uitkomsten en follow-up van het onderzoek kunnen verstoren

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Cardiovasculaire ziekte gedefinieerd als:
 - a. Ongecontroleerde hypertensie (systolische bloeddruk $> 160 \text{ mmHg}$ of diastolische bloeddruk $> 100 \text{ mmHg}$)
 - b. Arterieel trombo-embolisch voorval in de 6 maanden voor inclusie in onderzoek waaronder:

- * Myocardinfarct
 - * Instabiele angina pectoris
 - * Cerebrovasculair accident
 - * Transient ischemic attack
2. Congestief hartfalen New York Heart Association graad III tot IV
 3. Ernstige ventrikularitmie waarvoor medicatie vereist is en aritmieën waarvoor een implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD) nodig is.
 4. Klinisch belangrijke perifere arteriële ziekte > graad 2b volgens Fontaine
 5. Voorgeschiedenis van relevante intracraniale bloeding (niet beperkt tot susceptibiliteits (ijzer)-laesies op MRI alleen)
 6. Hemoptysis in de 6 maanden voor inclusie in het onderzoek
 7. Bekende oesofageale varices
 8. Bovenste- of onderste-GI-bloeding in de 6 maanden voor inclusie (Dag 0)
 9. Aanmerkelijk traumatisch letsel of chirurgie in de 4 weken voor inclusie in het onderzoek
 10. Niet-genezende wond, onvolledige wondgenezing, botfractuur of gastro-intestinale ulcera in de drie jaar voor inclusie, of positieve gastroscopie in de 3 maanden voor inclusie
 11. Gastro-intestinale fistel
 12. Trombolytische therapie in de 4 weken voor inclusie in het onderzoek
 13. Voorgeschiedenis van andere ziekte, metabole dysfunctie, bevinding van lichamelijk onderzoek, of klinische laboratoriumbevinding die naar het oordeel van de onderzoekers een redelijk vermoeden rechtvaardigt van een ziekte of aandoening waarbij gebruik van een geneesmiddel in onderzoek gecontra-indiceerd is of die de interpretatie van de onderzoeksresultaten kan beïnvloeden of de patiënt een hoog risico op complicaties van de behandeling kan geven
 14. Eerdere maligne ziekte (anders dan de tumor voor dit onderzoek) in de afgelopen 5 jaar (behalve adequaat behandelde niet-melanoomhuidkankers, carcinoom in situ van de huid, blaas, cervix, colon/rectum, borst of prostaat) tenzij volledige remissie zonder verder recidief werd bereikt minstens 2 jaar voor inclusie in het onderzoek en de proefpersoon geacht werd genezen te zijn zonder dat aanvullende therapie nodig is of naar verwachting nodig is
 15. Eerdere orgaantransplantatie, waaronder allogene stamceltransplantatie
 16. Actieve auto-immuunziekte die kan verergeren bij toediening van een immuunstimulerend middel:
 - a. Proefpersonen met diabetes type I, vitiligo, psoriasis, hypo- of hyperthyreoïdie waarvoor geen immuunonderdrukkende behandeling vereist is, mogen deelnemen
 - b. Toediening van steroïden via een route waarvan bekend is dat dit tot minimale systemische blootstelling leidt (topicaal, intranasaal, intra-oculair of inhalatie) is acceptabel
 17. Voorgeschiedenis van een ongecontroleerde intercurrente ziekte waaronder maar niet beperkt tot ongecontroleerde diabetes (bijvoorbeeld hemoglobine A1c $\geq$ 8%)
 18. Bekende eerdere overgevoeligheid voor een product in onderzoek of bestanddeel van de toedieningsvorm of ander geneesmiddel dat tijdens het onderzoek (waarschijnlijk) zal worden toegediend, waaronder bekende ernstige

overgevoelighedsreacties op monoklonale antilichamen (NCI CTCAE v5.0 graad ≥ 3)

19. Aanhoudende toxiciteit in verband met eerdere therapie (NCI CTCAE v5.0 graad > 1); maar alopecia, sensorische neuropathie graad ≤ 2 , of andere bijwerkingen graad ≤ 2 die naar het oordeel van de onderzoeker geen veiligheidsrisico vormen, zijn acceptabel

20. Andere ernstige acute of chronische medische aandoeningen waaronder immuuncolitis, inflammatoire darmziekte, immuunpneumonitis, pulmonale fibrose of psychische aandoeningen waaronder recente (in het afgelopen jaar) of actieve suïcidale ideatie of gedragingen; of laboratoriumafwijkingen die bij deelname aan het onderzoek of bij toediening van de onderzoeksbehandeling risicoverhogend zijn of die de interpretatie van de onderzoeksresultaten kunnen verstoren en die naar het oordeel van de onderzoeker de patiënt ongeschikt maken voor inclusie in dit onderzoek

21. Actieve infectie die systemische therapie vereist

22. Bekende voorgeschiedenis van humaan immunodeficiëntievirus (HIV) of bekend verworven immunodeficiëntiesyndroom of multidrugresistente gram-negatieve bacterie

23. Infectie met hepatitis B-virus (HBV) of hepatitis C-virus (HCV) bij screening (positief HBV-oppervlakantigeen of HCV RNA indien anti-HCV-antilichaamscreeningtest positief)

24. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen

25. Voorgeschiedenis van ernstige oftalmologische aandoeningen, zoals optische neuropathie, netvliesloslating, uveïtis

26. Behandeling in een ander klinisch onderzoek in de afgelopen 30 dagen of binnen 5 halfwaardetijden van een eerdere behandeling, vóór de screening

27. Elke andere aandoening of behandeling die naar het oordeel van de onderzoeker het onderzoek kan verstoren, of huidige verslaving aan drugs of middelen

28. Chronische gelijktijdige therapie in de 2 weken voorafgaand aan en gedurende de behandelingsperiode met:

a. Corticosteroïden (behalve steroïden tot equivalent van dagelijkse dosis dexamethason 4 mg)

b. Immuunonderdrukkende middelen

c. Antibiotica

d. Bevacizumab of een andere antiangiogene behandeling

e. Andere antikankertherapie of gelijktijdige antikankerbehandeling (bijvoorbeeld cytoreductieve therapie, radiotherapie [met uitzondering van palliatieve korte kuur, radiotherapie met klein bestralingsveld (te weten ≤ 10 fracties en $\leq 30\%$ betrokkenheid van beenmerg of volgens de standaard van de instelling) die tijdens het onderzoek mag worden toegediend. Maar de toediening moet minstens 14 dagen voor het begin van de radiotherapie worden opgeschort en niet worden hervat tot minstens 14 dagen na de laatste fractie], immuuntherapie, of cytokinetherapie, behalve voor erytropoëetine)

f. Toediening van levende vaccins (anders dan VXM01) in de 30 dagen voor de onderzoeksbehandeling

29. Vaccinatie in de 4 weken voor de eerste dosis avelumab en tijdens onderzoek is verboden met uitzondering van geïnactiveerde vaccins (anders dan VXM01)

30. Niet in staat om de protocolvereisten, instructies en onderzoeksgelateerde restricties, de aard, achtergrond en mogelijke consequenties van het onderzoek te begrijpen
31. Zal zich waarschijnlijk niet aan de vereisten, instructies en onderzoeksgelateerde restricties houden; bijvoorbeeld onwelwillende houding, kan niet terugkomen voor follow-upbezoeken en zal het onderzoek waarschijnlijk niet afmaken
32. Handelingsonbekwaamheid of beperkte handelingsbekwaamheid
33. Een aandoening die volgens de onderzoeker tijdens het onderzoek tot een ongepast risico voor de patiënt leidt

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:	12-09-2019
Aantal proefpersonen:	9
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Bavencio
Generieke naam:	Avelumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-06-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-12-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-07-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-07-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-09-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum:	23-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2017-003076-31-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03750071
CCMO	NL64825.000.18