

Fase I klinische studie naar veiligheid en vaccin-geïnduceerde immuniteit van een XAGE1b lange peptiden vaccin gecombineerd met polyICLC bij patiënten met niet kleincellig longcarcinoom (adenocarcinoom)

Gepubliceerd: 04-07-2013 Laatste bijgewerkt: 25-04-2024

Primaire doelstelling: bestuderen of het toedienen van het XAGE1B SLP vaccin in combinatie met het adjuvant Hiltonol® (Poly-ICLC) veilig is in patiënten met adenocarcinoom
Secundaire doelstelling: bestuderen of het toedienen van het XAGE1B SLP vaccin...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45223

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

XAGE trial

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

longkanker, niet kleincellig longcarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, 1. Cancer vaccine Collaborative (CVC) / Cancer Vaccine Acceleration Fund (CVAF) 2. Cancer Research Institute/ Ludwig Institute for Cancer Research (CRI/LICR); New York ; USA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: immunotherapie, longkanker, vaccin, XAGE1b

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De veiligheid van de combinatie van het vaccin en het adjuvant wordt bepaald door de alle adverse events te noteren volgens de meest recente versie (3.0) van Common Toxicity Criteria (CTC) protocol. Dit zal mede gebeuren aan de hand van de anamnese, het lichamelijk onderzoek en het standaard bloedonderzoek.

Secundaire uitkomstmaten

De vaccin geïnduceerde XAGE1b specifieke immuniteit wordt gemeten op verschillende tijdstippen (dag 1, 22 en 43) door op die dagen bloed af te nemen bij de proefpersonen. Door een reeks van complementaire immunologische experimenten wordt bepaald of er sprake is van XAGE1b specifieke T-cel proliferatie en wordt de hoeveelheid IFN- γ producerende (circulerende) T cellen gekwantificeerd. Tevens wordt gekeken naar Th1/Th2 cytokine productie en XAGE1b eiwiterkenning door circulerende en naar de vaccinatieplaats gemigreerde T cellen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In Nederland zijn er elk jaar circa 10.000 nieuwe gevallen van longkanker; in 80% hiervan gaat het om een niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC). Het adenocarcinoom is een histologische subtypering van NSCLC en vormt 40% van de NSCLC gevallen. Longkanker gerelateerde sterfte en morbiditeit is erg hoog, omdat het overgrote deel van de nieuwe gevallen zich presenteert met lymfogene (stadium III) dan wel hematogene (stadium IV) metastasen. De 5-jaarsoverleving is derhalve laag: 12-15%. Nieuwe therapieën tegen longkanker zijn daarom van groot belang.

Immunotherapeutische behandeling van tumoren, gericht op het versterken van de tumorspecifieke afweerreactie, is veelbelovend en heeft recent geleid tot de registratie van een vaccin tegen het prostaatcarcinoom (sipuleucel-T) als ook een therapeutisch antilichaam (ipilimumab) tegen melanoom. Inmiddels zijn ook veelbelovende klinische resultaten geboekt met in het LUMC ontwikkelde synthetische peptiden vaccins om HPV-geïnduceerde (pre)maligne laesies te behandelen.

Een relevant antigeen dat hoog tot expressie komt in adenocarcinomen van de long is XAGE1B. In recente literatuur zijn sterke aanwijzingen gevonden dat XAGE1B in staat is om spontaan een humorale antigeenspecifieke immuunrespons op te wekken in een Aziatische populatie. Uit (nog ongepubliceerde) data van onze onderzoeksgroep wordt duidelijk dat in een Nederlandse populatie XAGE1b tot expressie komt in adenocarcinomen en dat de frequentie van deze expressie overeenkomt met recente literatuur. Tevens zij wij erin geslaagd XAGE1b specifieke T cel responsen te meten bij deze patienten zowel in het bloed als in de tumor-drainerende lymfeklieren en tumor cel. Deze data verwerken wij momenteel tot een wetenschappelijk artikel.

Deze achtergrondkennis over de spontane XAGE1B-gemedieerde immuniteit hebben we gebruikt in de opzet van een fase I klinische studie waarin een XAGE1B-vaccin samen met een TLR3-agonist (als specifiek adjuvant) wordt getest in patiënten met een adenocarcinoom die hun reguliere chemotherapie schema's hebben voltooid.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: bestuderen of het toedienen van het XAGE1B SLP vaccin in combinatie met het adjuvant Hiltonol® (Poly-ICLC) veilig is in patienten met adenocarcinoom

Secundaire doelstelling: bestuderen of het toedienen van het XAGE1B SLP vaccin in combinatie met het adjuvant Hiltonol® (Poly-ICLC) in staat is een sterke

XAGE1B-specifieke cellulaire en humorale immuunrespons te induceren.

Onderzoeksopzet

Fase I interventie onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Geincludeerde proefpersonen worden 4 maal gevaccineerd. Het vaccin bestaat uit 5 synthetische lange peptiden (die de hele XAGE1b eiwitsequentie beslaan) opgelost in Montanide ISA 51 en gemengd met het adjuvant Hiltonol® (Poly-ICLC). De eerste 2 groepen van 5 patienten (stadium I&II en stadium III&IV) worden gevaccineerd met een SLP dosis van 50 >g gemengd met het adjuvant (dosis 1 mg). Daaropvolgend zijn er 2 groepen van 5 patienten stadium I&II en stadium III&IV die worden gevaccineerd met een SLP dosis van 150 >g gemengd met het adjuvant (dosis 1 mg). De studie eindigt met 2 groepen van 5 patienten (stadium I&II en stadium III&IV) die worden gevaccineerd met een SLP dosis van 300 >g gemengd met het adjuvant (dosis 1 mg). De inentingën zullen met een interval van drie weken worden gegeven en worden onderhuids in één van de ledematen geïnjecteerd.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten zullen vijf keer extra de polikliniek Longziekten van het LUMC bezoeken in een periode van 12 weken. Tijdens de bezoeken zullen patiënten 4 keer gevaccineerd worden met het XAGE1B SLP vaccin in combinatie met het adjuvant Hiltonol®, er wordt bloed afgenomen (totaal 250 ml) en een huidbiopt van de laatste vaccinatieplaats wordt afgenomen.

Dit is de eerste klinische trial waarin een XAGE1B SLP vaccin wordt getest in proefpersonen. Er is derhalve geen ervaring op het gebied van bijwerkingen van dit vaccin. Wij verwachten dat bijwerkingen in deze trial voornamelijk bestaan uit zwelling en roodheid van de vaccinatieplaats, veroorzaakt door vaccin geïnduceerde immuun respons.

Deze verwachting (in detail beschreven in de Investigator's Brochure) is gebaseerd op:

- een preklinische toxiciteitsstudie waarin het genoemde vaccinatieschema werd uitgevoerd in proefdieren (New Zealand rabbits). Hier werd geen mortaliteit geobserveerd, geen systemische toxiciteit, maar wel lokale bijwerkingen ter plaatse van de vaccinatieplaats.
- Een recent gepubliceerde fase I trial waarin een vergelijkbaar peptide vaccin (NY-ESO-1, behorend cancer-testis antigeen familie net zoals XAGE1B)

gecombineerd werd met dezelfde adjuvans () als in de voorgestelde studie

- Eerdere vaccinatie trials met overlappende peptiden van andere tumor antigenen (p53, HPV) die allen veilig bleken en gepaard gingen met bijwerkingen zoals lokale zwelling, roodheid en pijn op de plaats van injectie als ook (transiente) koorts in de nacht aansluitend op de vaccinatie.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2300 RC
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2300 RC
NL

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)

Stadium I&II adenocarcinoom van de long:

- * Histologisch bewezen stadium I of II adenocarcinoom van de long volgens recente TNM richtlijnen
- * Leeftijd > 18 jaar
- * Afronden van curatieve resectie of stereotactische radiotherapie en adjuvante chemotherapie of radiotherapie indien noodzakelijk volgens de richtlijnen
- * Goede WHO performance status (0-2)
- * Goede beenmergfunctie: leukocyten $\geq 2.0 \times 10^9/l$, trombocyten $> 100 \times 10^9/l$, hemoglobine $> 5.0 \text{ mmol/L}$
- * Verwachte overleving > 3 maanden
- * Schriftelijke toestemming voor deelname volgens richtlijnen van de medisch ethische commissie van het LUMC ;Stadium III adenocarcinoom van de long:

* Histologisch bewezen stadium III adenocarcinoom van de long volgens recente TNM richtlijnen

- * Leeftijd > 18 jaar
- * Afronden van standaard chemoradiatie schema
- * Geen intentie voor verdere behandeling door middel van chemotherapie
- * Goede WHO performance status (0-2)
- * Goede beenmergfunctie: leukocyten $\geq 2.0 \times 10^9/l$, trombocyten $> 100 \times 10^9/l$, hemoglobine $> 5.0 \text{ mmol/L}$
- * Verwachte overleving > 3 maanden
- * Schriftelijke toestemming voor deelname volgens richtlijnen van de medisch ethische commissie van het LUMC ;Stadium IV adenocarcinoom van de long:
- * Histologisch bewezen stadium IV adenocarcinoom van de long volgens recente TNM richtlijnen
- * Leeftijd > 18 jaar
- * Afronden van standaard schema (platinum bevattende) chemotherapie zonder intenties voor verdere chemotherapeutische behandeling
- * Goede WHO performance status (0-2)
- * Goede beenmergfunctie: leukocyten $\geq 2.0 \times 10^9/l$, trombocyten $> 100 \times 10^9/l$, hemoglobine $> 5.0 \text{ mmol/L}$
- * Verwachte overleving > 3 maanden
- * Schriftelijke toestemming voor deelname volgens richtlijnen van de medisch ethische commissie van het LUMC

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Progressieve ziekte na het afronden van de standaard behandeling
- * Inadequate beenmergfunctie > 3 weken na de laatste chemokuur
- * Slechte WHO performance status (3-5)
- * Indicatie voor behandeling met Tyrosine Kinase inhibitors (e.g. erlotinib)

- * Bekend met een auto-immuunziekte of andere systemische aandoening die leidt tot immunosuppressie, of behandeling met medicijnen die immunosuppressief werken
- * Tweede primaire tumor van niet pulmonale origine
- * CD4 getal <200/m3 bij aanvang
- * Bewezen carrier van hepatitis B virus en/of HIV
- * Bekend met ernstige lever, nier hart of schildklierafwijking
- * Zwangerschap of borstvoeding
- * Bewezen allergische reactie op 1 of meer van de componenten van het Investigational Product.
- * Medische of psychosociale aandoening waardoor volgens het oordeel van de behandelend medisch specialist of onderzoeksarts redenen bestaan om de patiënt niet te laten participeren in de studie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 26-10-2015

Aantal proefpersonen: 30

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Hiltonol®

Generieke naam: poly-ICLC

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: XAGE1B SLP vaccin

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-07-2013

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-11-2013

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-02-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-08-2017

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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2013-001254-95-NL

NL44189.000.13