

Een Fase II studie naar gepersonaliseerd tumor neoantigeen gebaseerd vaccin FRAME-001 voor Gevorderd Niet-Kleincellig Long Carcinoom

Gepubliceerd: 23-12-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Primaire doel: Frame- 001 specifieke immuunreacties in perifeer bloed na toediening van FRAME- 001 in patiënten met gevorderd NSCLC. Secundaire doelen- Bepalen van veiligheid en tolerantie van FRAME- 001- Evalueren van klinische anti tumor respons op...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49932

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FRAME-001 personalized vaccine in NSCLC

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

niet kleincellig longcarcinoom, NSCLC

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Frame Pharmaceuticals B.V.

Overige ondersteuning: Frame Pharmaceuticals B.V. (particuliere investeerders)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Kanker, Niet kleincellig longcarcinoom, NSCLC, Vaccin

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Antigen-specifieke immuunreactie in perifeer bloed op een of meer Frame peptides na toediening van FRAME-001, gebaseerd op een positief resultaat in een of meer van de volgende testen:

- Dag 4 interferon gamma (IFN γ) enzyme-linked immunospot (ELISpot) testen;
- IFN γ , tumor necrosis factor alpha (TNF α), en/of interleukin-2 (IL-2) producerende CD4+ en/of CD8+ T cellen in een intracellulaire cytokine bepaling;
- Specifieke cytokine productie bepaald met Th1/Th2 cytokine 'bead array' in kweek supernatanten.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

- Voorkomen, type, gradering en aantal van adverse events (AEs) volgens to National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0.
- Tumor respons en duur van de tumor respons volgens Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v.1.1 criteria.
- Progressie vrije overleving en algehele overleving.

Verkennde eindpunten

- Fenotypische compositie van en functionele veranderingen in immuuncellen in perifeer bloed en veranderingen in plasma cytokine waarden na vaccinatie met FRAME- 001 bepaald door immunomonitoring assays, inclusief maar niet gelimiteerd aan multiparametric flow cytometry, enzyme-linked immunoadsorbent assay (ELISA), functionele T cell assays (T cell proliferatie, cytokine productie), T cell receptor repertoire, en andere relevante immunologisch assays.
- Relatieve verandering in immuuncel infiltratie in tumorbipten (indien beschikbaar) na vaccinatie met FRAME- 001
- Analyse van ctDNA in plasma
- Correlatie van immuunreactie aan PD-L1 expressie in de tumor en Framome status.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks bemoedigende resultaten van behandeling van NSCLC patienten met PD 1 inhibitor, heeft maar 20% van de patienten duurzaam baat bij deze behandeling. Patienten met stabiele ziekte na vier cycli pembrolizuman als monotherapie of in combinatie met andere chemotherapie (standaard behandeling voor gevorderd NSCLC) hebben een kleine kans op complete respons of duurzame controle van van de ziekte en geen andere genezende standaard behandelingen zijn beschikbaar. Dit geeft de noodzaak van nieuwe behandelmogelijkheden aan. Tumor specifieke neoepitides als gevolg van frameshift mutaties in tumorcellen, zogenaamde frames, brengen mogelijke targets voor het immuunsysteem tot expressie en kunnen worden gebruikt als anti kanker vaccinatie met de intentie samen te werken in hun effect op immuun checkpoint inhibitors. 95% van de longtumoren hebben een of meer frames. De hele collectie aan frames in een tumor wordt het framome genoemd. Vaccinatie tegen antigeen neoepitides in de tumor dient het doel het therapeutische effect van de immuun checkpoint inhibitors te versterken in NSCLC. Weinig toxiciteiten worden hierbij verwacht. Deze klinische studie is ontworpen om de immuun respons, veiligheid en klinische respons van het

gepersonaliseerde FRAME-001 vaccin, gebaseerd op het framome van de patient en selectie van Frame peptides, in gevorderd NSCLC patienten na standaard eerste lijn behandeling met pembrolizumab als monotherapie of gecombineerd met chemotherapie met stabiele ziekte na vier cycli.

Doel van het onderzoek

Primaire doel: Frame- 001 specifieke immuunreacties in perifeer bloed na toediening van FRAME- 001 in patienten met gevorderd NSCLC.

Secundaire doelen

- Bepalen van veiligheid en telerantie van FRAME- 001
- Evalueren van klinische anti tumor respons op FRAME- 001
- Bepalen van overleving na behandeling met FRAME- 001

Onderzoekende doelen

- Bepalen van veranderingen in perifeer bloed immuun profiel na FRAME- 001 vaccinatie
- Bepalen van moleculaire response gebaseerd op circulerend tumor DNS in plasma
- Bepalen van immuunreactie in tumorweefsel voor en na toediening van FRAME- 001
- Correleren van FRAME- 001 specifieke immuunreactie aan PD-L1 expressie van de tumor en aan Framome status

Onderzoeksopzet

Prospectief, single arm, multi center, open-label, phase II klinische studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten worden behandeld met gepersonaliseerd vaccin FRAME-001 gebaseerd op frames die gedetecteerd zijn met Whole genome sequencing (WGS)/ Ribonucleic Acid sequencing (RNAseq) in tumor biopten. FRAME-001 vaccin bestaat uit 24 peptides verdeeld over 4 buizen (met elk 6 peptides) met Montanide ISA 51 VG en zal toegediend worden in 4 cycli met een interval van 3 weken. De patient wordt ook behandeld met pembrolizumab monotherapie (Q3W of Q6W). Elke cyclus zal bestaan uit vier subcutane injecties op vier verschillende plekken in de armen en benen.

Inschatting van belasting en risico

In de Investigator's Brochure (IB) staat gedetailleerde informatie en data over FRAME-001

Contactpersonen

Publiek

Frame Pharmaceuticals B.V.

Science Park 106
Amsterdam 1098XG
NL

Wetenschappelijk

Frame Pharmaceuticals B.V.

Science Park 106
Amsterdam 1098XG
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)

Leeftijd * 18 jaar

- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status * 1
- Pathologische en radiologische bevestiging van squamous or non-squamous NSCLC met stabiele ziekte na vier cycli behandeling met pembrolizumab als monotherapie of in combinatie met chemotherapie (carboplatin/cisplatin en pemetrexed/paclitaxel) en geschikt voor onderhoudsbehandeling met pembrolizumab monotherapie.
- Patient framome indentificatie met aangetoonde frameshift mutatie (frames) als

onderdeel van de pre-screening:

- o Aanwezigheid van tenminste 3 tot expressie gebrachte frameshift mutaties
- o Een gecombineerde lengte van tenminste 100 aminozuren voor neopeptides als resultaat van de frameshifts met bij voorkeur meer dan 100 aminozuren
- o Geen mutaties/ genetic aberrations in genen die relevant zijn voor MHC presentatie (bijvoorbeeld beta-2-microglobuline, humaan leukocyte antigen [HLA] genen)

- Een verwachte overleving van tenminste drie maanden
- Aanwezigheid van tumorlesions geschikt voor biopsie en radiologisch onderzoek volgens RECIST 1.1 criteria
- Adequate nierfunctie gedefinieerd door een Kreatinine klaring > 40 mL/min gebaseerd op de Cockcroft-Gault glomerular filtration rate (GFR).
- Adequate leverfunctie aangetoond door:
 - o Serum totaal bilirubin $\times 2.5 \times$ upper limit of normal (ULN) tenzij veroorzaakt door levermetastasen
 - o Aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and alkaline phosphatase (ALP) $\times 3.0 \times$ ULN, tenzij veroorzaakt door levermetastasen
- Mogelijkheid om naar het ziekenhuis te komen voor voldoende opvolging
- Voor alle vrouwen met de mogelijkheid zwanger te worden (gedefinieerd als < 2 jaar na de laatste menstruatie of niet gesteriliseerd) moeten een negatieve zwangerschapstest hebben en ermee instemmen voorbehoedsmiddelen te gebruiken volgens de European Union (EU) Clinical Trial Facilitation Group richtlijnen vanaf het moment van tekenen van informed consent form tot tenminste 120 dagen na de laatste FRAME- 001 toediening. De partners van deelnemers aan dit onderzoek moeten ook voorbehoedsmiddelen gebruiken en worden ontraden sperma te doneren.
- Geschreven informed consent volgens de International Conference on Harmonisation (ICH)-Good Clinical Practice (GCP).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Actieve infectie dat volgens de onderzoeker kan interfereren met FRAME- 001
- Gelande of voorziene behandeling met immuunonderdrukkende middelen inclusief corticosteroiden tijdens de studiebehandeling
- Gebruik van corticosteroiden (of andere immuunonderdrukkende middelen; >10 mg dagelijkse prednison equivalent). Inhalatie, intranasaal of topicaal en fysiologische vervangings dosis tot 10 mg dagelijkse prednison equivalent is toegestaan)
- Live vaccin binnen 30 dagen voorafgaand aan de eertste dosis FRAME- 001
- Gelijktijdige deelname aan een andere klinische interventie studie (behalve deelname aan een biobank studie)
- Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven
- Allergie voor een van de ingrediënten van het vaccin (bijvoorbeeld synthetische long peptides, Montanide ISA 51 VG).

- Elke medische of fysiologische conditie die volgens de onderzoeker zou kunnen interfereren met de mogelijkheid van de patient om informed consent te geven of deel te nemen aan de studie
- Elke fysiologische, familiale, sociologische of geografische conditie die mogelijk het volgen van het studieprotocol en het opvolgschema kunnen belemmeren
- Een actieve secundaire maligniteit. Patienten met die de volgende condities hebben gehad of hier nog aan voldoen zijn uitgezonderd:
 - o Basale of squamous cel carcinoom van de huid
 - o Carcinoma in situ van de baarmoederhals
 - o Carcinoma in situ van de borst
 - o Incidenteel histologisch prostaatkanker

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	FRAME-001

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2021

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2022
Soort:	Eerste indiening
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	EUCTR2021-003166-12-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04998474
CCMO	NL78379.000.21