

Een fase 1, multicentrisch, open-label onderzoek naar SQZ-AAC-HPV als monotherapie en in combinatie met immuuncheckpointremmers bij HLA-A*02+-patiënten met HPV16+ recidiverende, lokaal gevorderde of uitgezaaide vaste tumoren

Gepubliceerd: 23-07-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Primaire doelstellingen Deel 1 (Dosisescalatiefase van de monotherapie):- Het bepalen van de aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) van SQZ AAC HPV-monotherapie. - Het karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van SQZ AAC HPV toegediend als...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50875

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SQZ-AAC-HPV

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Kanker in een laat stadium, Kanker veroorzaakt door het humane papillomavirus (HPV)

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: SQZ Biotechnologies

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: HLA-A*02+, HPV16+, lokaal gevorderde of uitgezaaide kanker', 'recidiverende, SQZ-AAC-HPV

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Het primaire eindpunt voor veiligheid is het aantal patiënten met enige AE en waargenomen toxiciteit na toediening van SQZ-AAC-HPV, waarbij de ernst wordt beoordeeld aan de hand van NCI CTCAE versie 5.0. Alle AEs met aanvang na de eerste toediening van SQZ-AAC-HPV zullen worden meegenomen in de analyse. Ongewenste voorvallen zullen worden verzameld vanaf het moment van ondertekening van de geïnformeerde toestemming; de analyses zullen echter worden gericht op behandelingen-emergente AEs.

Secundaire uitkomstmaten

1. Voorlopig bewijs van antitumoractiviteit van SQZ-AAC-HPV monotherapie en in combinatie met (een) immuuncheckpointinhibitor(s) zal worden geëvalueerd volgens RECIST 1.1 en iRECIST:

- Progressievrije overleving
- Ziektebeheersingspercentage
- Objectieve respons
- Stabiele ziekte gedurende ten minste 12 weken

- Tijd tot beste totale respons
- Duur van de respons
- Algehele overleving

2. Fabricagemogelijkheden: Opbrengst van charges van individuele patiënten, productfalen waardoor het gebruik van een product dat niet aan de specificatie voldoet, wordt verboden, en alle relevant geachte aanvullende informatie over de bloedinzameling voor de vervaardiging van autologe bloedproducten via de productie van SQZ-AAC-HPV.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

SQZ-AAC-HPV is een van rode bloedcellen (RBC's) afgeleid product van activerende antigeendragers (AAC's), als behandeling voor humaan papillomavirus (HPV) stam 16 positieve (HPV16+) kanker bij patiënten met een humaan leukocytenantigeen (HLA) serotype binnen de HLA-A serotype groep positief (HLA-A*02+).

SQZ-AAC-HPV-101 omvat patiënten die HLA A*02+ zijn met vergevorderde, eerder behandelde HPV16+ solide tumoren (hoofd-hals, baarmoederhalskanker, en andere tumortypes). Er zijn verschillende redenen om aan te nemen dat de voorgestelde patiëntenpopulatie de meest gunstige risico-batenverhouding zal bieden voor SQZ-AAC-HPV en daarom de geschikte populatie is voor deze eerste in-human (FIH) studie. Ten eerste wordt de AAC-HPV geneesmiddelsubstantie bereid door E6 SLP en E7 SLP, die HLA-A*02 antigene epitopen bevatten voor HPV16 (E6 en E7 eiwitten), in te bouwen in de autologe AAC's met behulp van het Cell Squeeze proces. Ten tweede wordt op basis van het veronderstelde werkingsmechanisme van SQZ-AAC-HPV verwacht dat de door SQZ AAC HPV geïnduceerde CD8+ T-cellen in de tumor zullen migreren en tumorcellen die E6- of E7-epitopen bevatten, zullen herkennen en deze ter vernietiging zullen bestoken. Ten derde werd de niet-klinische syngene studie naar de werkzaamheid van tumoren uitgevoerd bij muizen met HPV16+ tumoren, en deze studie liet bemoedigende resultaten zien (vertraagde tumorgroei en langere overleving dankzij infiltratie van

cytotoxische T-cellen in de tumor).

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

Deel 1 (Dosisescalatiefase van de monotherapie):

- Het bepalen van de aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) van SQZ AAC HPV-monotherapie.

- Het karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van SQZ AAC HPV toegediend als monotherapie.

Deel 2 (Combinatieveiligheidsfase):

- Het bepalen van de RP2D van SQZ AAC HPV in combinatie met (1) ipilimumab, (2) nivolumab, en (3) nivolumab plus ipilimumab.

- Het karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van SQZ AAC HPV bij de RP2D toegediend in combinatie met (1) ipilimumab, (2) nivolumab, en (3) nivolumab plus ipilimumab.

Secundaire doelstellingen (deel 1 en 2)

- Het beoordelen van de antitumoractiviteit van SQZ AAC HPV bij patiënten met recidiverende, lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren.

Alleen deel 1:

- Beoordelen van de haalbaarheid van de productie van SQZ-AAC-HPV.

Verkennde doelstellingen (deel 1 en 2)

- Onderzoeken van veranderingen in bloedcytokinen na behandeling met SQZ AAC HPV.

- Het karakteriseren van de immunogene en farmacodynamische effecten (op geselecteerde farmacodynamische parameters) en duur van de farmacodynamische respons na toediening van SQZ AAC-HPV.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 1 open-label, multicenter studie naar de veiligheid en verdraagbaarheid, antitumoractiviteit, en immunogene en farmacodynamische effecten van SQZ-AAC-HPV als monotherapie en in combinatie met (1) ipilimumab, (2) nivolumab, en (3) nivolumab plus ipilimumab, in HLA A*02+ patiënten met recidiverende, lokaal gevorderde of gemetastaseerde HPV16+ solide tumoren.

Deze studie zal worden uitgevoerd in 2 delen, waarbij deel 1 bestaat uit een dosisescalatiefase om het veiligheidsprofiel, de voorlopige werkzaamheid en de RP2D van SQZ-AAC-HPV monotherapie te bepalen. Deel 2 van de studie zal de veiligheid en de voorlopige werkzaamheid van SQZ-AAC-HPV evalueren wanneer gecombineerd met immuuncheckpointremmers, de Combinatie Veiligheidsfase.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In beide delen van de studie zal SQZ AAC-HPV met pauzes van 3 weken worden toegediend

totdat de voorraad SQZ AAC-HPV is uitgeput, totdat wordt voldaan aan de criteria voor stopzetting van de behandeling (protocolonderdeel 7.1), of gedurende maximaal 1 jaar, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. Patiënten die ziekteprogressie ervaren per Response Evaluation Criteria for Solid Tumors versie 1.1 (RECIST 1.1) mogen doorgaan met dosering indien de behandelend onderzoeker dit in hun beste belang acht om bevestiging van ziekteprogressie mogelijk te maken; dat wil zeggen, immuun bevestigde progressie (iCPD) volgens gemodificeerde RECIST-criteria voor opname in solide tumorstudies van immunotherapeutica (iRECIST) (Seymour et al, 2017).

Inschatting van belasting en risico

Gelieve de PIF hiervoor te consulteren, zie ook E9a

Contactpersonen

Publiek

SQZ Biotechnologies

200 Arsenal Yards Boulevard Suite 210
Watertown MA 02472
US

Wetenschappelijk

SQZ Biotechnologies

200 Arsenal Yards Boulevard Suite 210
Watertown MA 02472
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

5 - Een fase 1, multicentrisch, open-label onderzoek naar SQZ-AAC-HPV als monotherapie ... 14-05-2025

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannelijke of vrouwelijke patiënten * 18 jaar die HLA-A*02+ zijn, zoals bevestigd door genotyperingstest uit bloed.
2. Histologisch bevestigde ongeneeslijke of metastatische solide tumoren (inclusief, maar niet beperkt tot anale, baarmoederhals- en hoofd-halstumoren) die HPV16+ zijn.
3. Voor baarmoederhalskanker, die niet vatbaar is voor curatieve behandeling met chirurgie, bestraling en/of chemoradiatie, moet de kanker progressief zijn geworden na eerdere systemische chemotherapeutische behandeling met een op platina gebaseerd schema in de adjuvante of recidiverende setting. Patiënten moeten progressieve ziekte (PD) hebben tijdens of na de voltooiing van de meest recente eerdere behandeling.
4. Voor recidiverende en gemetastaseerde hoofd-halskanker, die niet vatbaar is voor curatieve behandeling met chirurgie, bestraling en/of chemoradiatie, moet de kanker gevorderd zijn na ten minste één eerdere op platina gebaseerde chemotherapie in de primaire, adjuvante of recidiverende setting en moet checkpointimmunotherapie zijn aangeboden. Patiënten die zijn hervallen na platina-bevattende definitieve chemoradiatie of na adjuvante chemoradiatie komen in aanmerking indien een nieuwe platina-challenge op het moment van herval niet als gunstig wordt beschouwd.
5. Patiënten met ongeneeslijke of gemetastaseerde HPV16+-kankers, anders dan baarmoederhals- of hoofd-halskanker, moeten progressie hebben doorgemaakt na ten minste 1 beschikbare standaardtherapie voor ongeneeslijke ziekte, of de patiënt is onverdraagzaam voor standaardtherapie(ën) of weigert standaardtherapie(ën) of heeft een tumor waarvoor geen standaardtherapie(ën) bestaat (bestaan).
6. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus (PS) van 0 tot 1.
7. Patiënten moeten instemmen met veneuze toegang voor de bloedafname voor de vervaardiging van autoloog bloedproduct en bereid zijn een centrale lijn te laten inbrengen als veneuze toegang een probleem is.
8. Patiënten met niet-resectabele of metastatische solide tumoren moeten een laesie hebben waarvan een biopsie kan worden genomen met aanvaardbaar klinisch risico en moeten instemmen met een nieuwe biopsie tijdens de screening en op cyclus 2, dag 8 ($\pm$ 2 dagen). De tweede biopsie moet worden genomen van dezelfde laesie als de biopsie tijdens de screening.
9. Ten minste 1 meetbare laesie volgens RECIST 1.1.
10. Adequate orgaanfunctie en beenmergreserve zoals aangegeven door de volgende laboratoriumbeoordelingen, uitgevoerd binnen 14 dagen voorafgaand aan de bloedafname voor de vervaardiging van autoloog bloedproduct:
 - a. Beenmergfunctie: absoluut aantal neutrofielen $\geq 1000/\mu\text{L}$; hemoglobine $\geq 9 \text{ g/dL}$; aantal bloedplaatjes $\geq 75.000/\mu\text{L}$.

- b. Leverfunctie: totaal serumbilirubine $\times 1,5 \times \text{ULN}$; serum AST/ALT, $\times 2,5 \times \text{ULN}$ ($\times 5 \times \text{ULN}$ in aanwezigheid van levermetastasen); alkalische fosfatase $< 2,5 \times \text{ULN}$ met de volgende uitzondering: patiënten met lever- en botbetrokkenheid: alkalische fosfatase $\times 5 \times \text{ULN}$.
- c. Nierfunctie: serumcreatinine $\times 2,5 \times \text{ULN}$ of creatinineklaring $\times 30 \text{ ml/min}$ op basis van hetzij urineverzameling hetzij Cockcroft-Gault-schatting.
- d. Coagulatieprofiel: protrombinetijd (PT), internationale genormaliseerde ratio (INR)/partiële tromboplastinetijd (PTT) $\times 1,5 \times \text{ULN}$. Bij patiënten die gedurende ten minste 30 dagen voorafgaand aan de bloedafname voor de vervaardiging van autoloog bloedproduct een stabiele onderhoudsbehandeling met anticoagulantia hebben ondergaan, mogen PT/INR-metingen $> 1,5 \times \text{ULN}$ worden verricht indien de onderzoeker van mening is dat de patiënt geschikt is voor het onderzoek. Een adequate motivering moet vóór de inschrijving aan de Sponsor worden verstrekt.
11. Patiënten met immuungemedieerde endocrinopathieën na behandeling met immuuncheckpointremmers die hormoonvervangings therapie vereisen, komen in aanmerking.
- a. Patiënten die prednison nodig hebben als onderdeel van hormoonvervangings therapie komen in aanmerking als de dagelijkse doses niet hoger zijn dan 10 mg.
12. Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten:
- a. Bij de screening een negatieve serum- β ta humaan choriongonadotrofine (*-hCG) zwangerschapstest hebben; en
- b. ermee instemmen zeer effectieve anticonceptie te gebruiken vanaf het moment van geïnformeerde toestemming tot ten minste 5 maanden na de laatste dosis immuuncheckpointinhibitor of SQZ AAC-HPV (CTFG, 2020).
13. Mannelijke patiënten die niet geveasectomiseerd zijn, moeten bereid zijn condooms te gebruiken vanaf het moment van geïnformeerde toestemming tot ten minste 5 maanden na de laatste dosis immuuncheckpointremmer of SQZ AAC HPV.
14. De patiënt is in staat om het protocol te begrijpen en na te leven en heeft het vereiste informed consent formulier (ICF) ondertekend. Het vereiste ICF moet worden ondertekend voordat de relevante studieprocedures worden uitgevoerd. Indien van toepassing, begrijpt de vrouwelijke partner van een mannelijke patiënt de ICF voor zwangere partners en ondertekent deze.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Behandeling met een antikankertherapie, inclusief onderzoekstherapie, binnen 2 weken voorafgaand aan de bloedafname voor de vervaardiging van een autoloog bloedproduct. Voor eerdere therapieën met een halfwaardetijd van meer dan 3 dagen moet het tijdstip van stopzetting van de therapie worden besproken met de sponsor.
2. Patiënten met $>$ Graad 1 AE's (behalve alopecia van graad 2) volgens NCI CTCAE versie 5.0 gerelateerd aan eerdere behandeling met antikanker- of

onderzoekstherapie die niet verdwijnen (d.w.z. naar >Graad 2) ten minste 2 weken voorafgaand aan de bloedafname voor de productie van autoloog bloedproduct.

3. Voorgeschiedenis van graad 4 irAE van voorafgaande immunotherapie (patiënten met endocrinopathie die wordt behandeld met vervangingstherapie of asymptomatische verhoging van serumamylase of -lipase komen in aanmerking), irAE die hebben geleid tot definitieve stopzetting van voorafgaande immunotherapie, of een graad 3 irAE die * 6 maanden vóór de bloedafname voor de productie van autoloog bloedproduct optrad.

4. Patiënten die in de laatste 6 maanden zijn behandeld met immunosuppressieve middelen die niet op corticosteroïden zijn gebaseerd, komen mogelijk niet in aanmerking en moeten met de sponsor worden besproken.

5. Patiënten met actieve, bekende of vermoede auto-immuunziekte komen mogelijk niet in aanmerking en dienen met de sponsor te worden besproken.

6. Patiënten die splenectomie hebben ondergaan.

7. Patiënten die binnen 4 weken voorafgaand aan de bloedafname voor autologe vervaardiging van het onderzoeksproduct een bloedtransfusie hebben ondergaan of van wie wordt verwacht dat zij een bloedtransfusie nodig hebben.

8. Patiënten met eerdere allogene beenmerg- of vaste orgaantransplantatie komen mogelijk niet in aanmerking en dienen met de sponsor te worden besproken.

9. Vaccinatie met levend virus binnen 4 weken voorafgaand aan de bloedafname voor de vervaardiging van een autoloog bloedproduct.

10. Systemische behandeling met corticosteroïden (>10 mg prednison of het equivalent daarvan per dag) of andere immunosuppressieve medicatie binnen 14 dagen voorafgaand aan de bloedafname voor de vervaardiging van een autoloog bloedproduct.

11. Bekende actieve metastasen in het centrale zenuwstelsel en/of carcinomateuze meningitis. Patiënten met eerder behandelde hersenmetastasen kunnen deelnemen op voorwaarde dat zij stabiel zijn (zonder bewijs van progressie door beeldvorming gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksproduct en eventuele neurologische symptomen zijn teruggekeerd naar de uitgangswaarde), geen bewijs hebben van nieuwe of zich uitbreidende hersenmetastasen, en geen steroïden gebruiken gedurende ten minste 7 dagen voorafgaand aan de bloedafname voor de vervaardiging van autoloog bloedproduct. Deze uitzondering geldt niet voor carcinomateuze meningitis, die is uitgesloten ongeacht de klinische status.

12. Voorgeschiedenis van interstitiële longaandoening waarvoor steroïden nodig zijn, idiopathische longfibrose, pneumonitis (inclusief door geneesmiddelen veroorzaakte pneumonitis) of organiserende pneumonie (bv. bronchiolitis obliterans, cryptogene organiserende pneumonie).

13. Klinisch significante hartziekte, waaronder instabiele angina, acuut myocardiinfarct binnen 6 maanden voorafgaand aan de bloedafname voor de vervaardiging van autoloog bloedproduct, congestief hartfalen klasse III of IV van de New York Heart Association, en hartritmestoornissen die therapie vereisen.

14. Systemische arteriële trombotische of embolische voorvallen, zoals cerebrovasculair accident (inclusief ischemisch accident) binnen 1 maand

voorafgaand aan de bloedinzameling voor de vervaardiging van een autoloog bloedproduct.

15. Systemische veneuze trombotische voorvallen (bv. diep-veneuze trombose) of pulmonale arteriële voorvallen (bv. longembolie) binnen één maand voorafgaand aan de bloedinzameling voor de vervaardiging van een autoloog bloedproduct.

16. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van een abnormaal ECG dat, naar de mening van de onderzoeker, klinisch van betekenis is.

17. Linker ventrikel ejectiefractie (LVEF) <50%.

18. Grote operatie binnen 2 weken voor de bloedinzameling voor de vervaardiging van autoloog bloedproduct; na grote operaties >2 weken voor de bloedinzameling voor de vervaardiging moeten alle operatiewonden genezen zijn en vrij van infectie of dehiscentie.

19. 19. Andere klinisch significante comorbiditeiten, zoals actieve infectie, bekende psychiatrische of neurologische aandoening, of een andere aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker de naleving van het protocol in gevaar kan brengen, de interpretatie van onderzoeksresultaten kan verstoren of de patiënt kan blootstellen aan veiligheidsrisico's.

20. Bekende actieve hepatitis B of hepatitis C, of actieve mycobacterium tuberculosis infectie.

21. Voorgeschiedenis van alcoholmisbruik en/of misbruik van illegale drugs binnen 12 maanden voor aanvang van het onderzoek.

22. Vrouwelijke patiënten die borstvoeding geven of bij het screeningsbezoek een positieve serumzwangerschapstest hebben.

23. Voorgeschiedenis van allergie of overgevoeligheid voor een bestanddeel van SQZ AAC HPV.

24. Voorgeschiedenis van ernstige allergische anafylactische reacties op chimere, humane of gehumaniseerde antilichamen of infusie-eiwitten (alleen combinatiecohorten).

25. Bekende overgevoeligheid voor ipilimumab, nivolumab, producten van Chinese hamster-ovariumcellen, of een bestanddeel van de ipilimumab- of nivolumab-formulering (alleen combinatiecohorten).

26. De inclusie van HIV+ patiënten moet worden besproken met de sponsor.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Zal niet starten
Aantal proefpersonen: 5
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Generieke naam: Somatische cellen autoloog
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Opdivo
Generieke naam: Nivolumab
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Yervoy
Generieke naam: Ipilimumab
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-07-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-02-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-02-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2022
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

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2021-000992-35-NL

NCT04892043

NL77147.000.21