

Een multicenter, open-label, niet-gerandomiseerde fase I / II dosisescalatie studie met extensiecohort om de veiligheid, verdraagbaarheid en immuunmodulerende effecten te bepalen van het therapeutische LRPAP1 synthetische lange peptide (LRPAP7-30V-SLP) vaccin (TEIPP24) onder verschillende doses in HLA-A * 0201-positieve proefpersonen met niet-kleincellige longkanker (NSCLC).

Gepubliceerd: 20-05-2021 Laatste bijgewerkt: 27-12-2024

Primaire eindpunten Een multicenter, open-label niet-gerandomiseerde fase I / II dosisescalatie studie met extensie cohort om de veiligheid, verdraagbaarheid en immuunmodulerende effecten te bepalen van het therapeutische LRPAP1 synthetisch lange...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51164

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TEIPP24

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

longkanker, niet-kleincellig longcarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Oncode instituut

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: HLA-A*0201-positief, LRPAP1, Niet-kleincellige longkanker, synthetisch lange peptide vaccin

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid zal worden vastgesteld door de incidentie te bepalen van de volgende veiligheidsparameters per dosering: bijwerkingen (ADR) en ernstige bijwerkingen (serious ADRs), veranderingen in de labwaarden (hematologie en chemie), inclusief lever- en nierfunctie gerelateerde waarden, het lichamelijk onderzoek, vitale parameters en de prestatiestatus. De NCI-CTCAE versie 5.0 zal gebruikt worden.

TEIPP-specifieke immuniteit: HLA-A*0201-beperkte LRPAP21-30-specifieke CD8+ T-cell reactivatie zal bepaald worden middels het meten van het aantal en functie van de in bloed en/of tumor aanwezige HLA-A*020-beperkte LRPAP21-30-specifieke CD8+ T-cellen voor en na TEIPP24 vaccinatie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Om de specificiteit en immuunmodulerende effecten van het vaccin te onderzoeken.
- Om het antigen en de immuunstatus van de patiënten vast te stellen.
- Om de progressievrije overleving (PFS) en algehele overleving (OS) post-vaccinatie te onderzoeken.
- Om de radiologische tumor respons en tumor responsduur tot een jaar na de eerste vaccinatie volgens de RECIST v.1.1. criteria vast te stellen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Immunogene tumoren kunnen onder bedwang worden gehouden direct via tumor-reactieve T-cellen danwel na checkpoint blokkade. Uiteindelijk zullen de meeste tumoren mechanismen ontwikkelen om aan het immuunsysteem te ontsnappen. Een van deze mechanismen is het functioneel onwerkzaam maken van de intracellulaire peptide transporter TAP1/TAP2 via down-regulerende mutaties. Dit leidt tot het verlies van conventionele T-cell epitopen in HLA klasse I, waardoor tumor-reactieve CD8+ T-cellen tumorcellen niet meer zullen herkennen en doden. Dit type mechanisme komt tot in 50% van de primaire tumoren voor en komt vaker voor in de betreffende metastases. De aanwezigheid van TAP defecten is gecorreleerd met slechtere klinische en lab parameters en is geassocieerd met een verlies van een langdurige checkpoint inhibitor respons. Derhalve, is het ontwikkelen van een therapie, welke de effectieve tumor immune respons kan versterken bij maligniteiten met TAP-defecten waarbij conventionele therapie middels vaccinaties en/of checkpoint inhibitors niet werken, nodig. TEIPP therapie is mogelijk de oplossing door het herstellen van een effectieve antitumor respons bij TAP-defecte tumoren leidend tot een verbetering van de algehele overleving bij patiënten met falende eerstelijns therapie. Nu TAP defecten resulteren in het onvermogen om conventionele tumor antigenen te presenteren in HLA klasse I, zal een nieuwe set van neo-antigenen - ook wel T-cel eptopen geassocieerd met verstoorde verwerking of *TEIPP* genoemd - beschikbaar zijn voor herkenning door CD8+ T-cellen. Wij hebben een humane TEIPP in de LRPAP1 protein geïdentificeerd. Het LRPAP1-TEIPP kan HLA-A*0201-specifieke CD8+ T-cellen activeren, welke bij voorkeur een TAP-negatieve/lage expressie tumor cellen herkennen en tegelijkertijd niet

reageren op gezonde cellen van hetzelfde weefseltype. Daarnaast, hebben wij de sequentie van het LRPAP7-30 synthetisch lange peptide (LRPAP7-30V-SLP) geïdentificeerd om HLA-A*0201-beperkte LRPAP21-30 specifiek CD8+ T-cellen te stimuleren, en hebben wij aangetoond dat in vitro vaccinatie leidt tot een snelle expansie van T-cellen die specifiek HLA-A*0201-positieve, LRPAP1-positieve en TAP-defecte tumor cellen herkennen.

Doel van het onderzoek

Primaire eindpunten

Een multicenter, open-label niet-gerandomiseerde fase I / II dosis escalatie studie met extensie cohort om de veiligheid, verdraagbaarheid en immuun modulerende effecten te bepalen van het therapeutische LRPAP1 synthetisch lange peptide (LRPAP7-30V-SLP) vaccin (TEIPP24) onder verschillende doseringen bij HLA-A * 0201-positieve patiënten met niet-kleincellige longkanker (NSCLC), waarbij eerstelijns therapie middels checkpoint inhibitors met/zonder chemotherapie heeft gefaald en die geen tweedelijns behandeling middels het chemotherapeuticum doxorubicine kunnen verdragen of wensen.

Secundaire eindpunten:

- Om de specificiteit en immuunmodulerende effecten van het vaccin te onderzoeken.
- Om het antigeen en de immuunstatus van de patiënten vast te stellen.
- Om de progressievrije overleving (PFS) en algehele overleving (OS) post-vaccinatie te onderzoeken.
- Om de radiologische tumor respons en tumor responsduur post-vaccinatie vast te stellen volgens de RECIST v.1.1. criteria.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, multicenter, open-label fase I-II klinische studie met een studie-arm. HLA-A*0201-positieve patiënten met NSCLC, welke niet gerespondeerd hebben op eerstelijns behandeling, zullen geïncubeerd worden in 3 cohorten en 1 extensie cohort van elk 6 patiënten leidend tot een totaal aantal patiënten van 24. De maximale behandelduur zal 9 weken betreffen. De eerste 6 patiënten zullen in cohort 1 geplaatst worden, de volgende 6 patiënten in cohort 2, en de opvolgende 6 patiënten in cohort 3. In het extensiecohort zullen patiënten de hoogste veilige dosering ontvangen in combinatie met pembrolizumab. Wanneer 3/6 patiënten de vaccinatie therapie voltooid heeft, wordt de veiligheid beoordeeld. Nadien wordt besloten of het includeren van patiënten voor de opvolgende doseringsniveau gestart mag worden. De hoofdonderzoeker (PI) zal de individuele patientendata bestuderen gerelateerd aan baseline karakteristieken, veiligheid, en studie medicatie toediening. Dit dient allen goed bestudeerd te worden alvorens besloten wordt de inclusie te starten voor de volgende dosering. De PI zal alle hierboven genoemde informatie voor potentiële kandidaten beoordelen, de bevindingen samenvatten, en een

aanbeveling geven met betrekking tot de goedkeuring van het starten met de inclusie voor de volgende dosering. De samenvatting en de aanbeveling van de PI inclusief alle benodigde individuele patientendata dienen gereviewed te worden door DSMB leden. Na het verkrijgen van de mening van het DSMB kan de PI een geschreven goedkeuring (of afkeuring) betreft het starten van de inclusie voor de volgende dosering uitgeven. Gebaseerd op voorgaand onderzoek worden geen dosis-limiterende bijwerkingen verwacht bij synthetisch lange peptide vaccines. Bij patiënten, die niet minimaal tweemaal gevaccineerd zijn met TEIPP24 en waarbij geen bloed is afgenomen pre-vaccinatie en tweemaal post- vaccinatie (met genoeg perifere bloed mononucleaire cellen (PBMCs)), kunnen geen HLA-A*0201-beperkte LRPAP21-30-specifieke CD8+ T-cellen assays geëvalueerd worden en zullen vervangen worden tenzij de behandeling vroegtijdig gestaakt was door toxiciteit.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen een TEIPP24 vaccine gemixt met Montanide ISA-51 adjuvant ontvangen, welke elke 3 weken toegediend te worden 3 cycli lang. De TEIPP24 vaccin is opgelost in dimethylsulfoxide, verdund met water voor het injecteren (WFI) en geëmulgeerd met Montanide ISA-51 (Seppic). Patiënt cohort 1 zal behandeld worden met TEIPP24 met een peptide dosering van 20ug, patiënten in cohort 2 met TEIPP24 met een peptide dosis van 40ug en patiënten in cohort 3 met TEIPP24 met een peptide dosering van 100ug. Patiënten zullen 3 cycli vaccinaties om de 3 weken ontvangen middels een subcutane (sc) injectie in een ledemaat. Er zal follow-up duur van een jaar plaatsvinden vanaf de eerste vaccinatie. Patienten in het extensie cohort zullen de hoogste veilige dosering ontvangen in combinatie met pembrolizumab. Patienten zullen maximaal 3 cycli pembrolizumab ontvangen tegelijkertijd met de 3 TEIPP24 vaccinaties (3 cycli om de 3 weken).

Inschatting van belasting en risico

Eerstelijns therapie van NSCLC (SCC & AC) bestaat uit anti-PD-L1 checkpoint inhibitor (CPI) gecombineerd met chemotherapie. De gemiddelde progressie vrije overleving varieert van 8-13 maanden, waarbij andere therapiemogelijkheden niet bestaan behalve een tweedelijnsbehandeling met de chemotherapeutikum docetaxel. Docetaxel is geassocieerd met therapie gerelateerde toxiciteit, welke in 55% van de patiënten voorkomt en een graad 3 of 4 betreft. Dit betreft slechts <15% van de patiënten behandeld met PD-1 of PD-L1 CPI, waarbij dit naar alle waarschijnlijkheid niet toeneemt in combinatie met vaccineren. De bijwerkingen als gevolg van docetaxel omvatten voornamelijk neutropenie, vermoeidheid, misselijkheid en levensbedreigende infecties. Als gevolg van deze bijwerkingen, wensen of kunnen de meeste patiënten docetaxel niet verdragen, leidend tot een laag percentage patienten (<25%) welke in de tweede lijn behandeld worden. Echter, wanneer wel behandeld, behalen slechts ongeveer 24% van de SCC en 39% van de AC NSCLC patiënten een overleving van een jaar.

De TEIPP24 (LRPAP3-30V-SLP) vaccin omvat een aminozuursequentie verkregen van

LRPAP1, een eiwit welke tot expressie komt in humane cellen. Hierdoor, brengt het gebruik van een peptide vaccin met het doel om T-cel reactiviteit te induceren tegen een gedeelte van de LRPAP1 sequentie 2 mogelijke grote risico's met zich mee: a) cross-reactiviteit met eiwitten die vergelijkbare aminozuursequenties bevatten, en b) off-tumor/on-target reactiviteit leidend tot een immuun respons tegen gezond weefsel. Off-tumor/on-target gezond weefsel herkenning is nooit geobserveerd in onze uitgebreide ervaringen met het muis TEIPP model. Daarnaast, hebben preklinische toxiciteitstesten van humane LRPAP-1-specifieke CD8+ T-cel klonen alleen reactiviteit tegen TAP-gedownreguleerde doelwitten laten zien en was dit beperkt tot alleen cellen die LRPAP1 tot expressie brengen. Aanvullend hierop, de peptidesequentie van interesse is niet gevonden in gezonde weefsel database van de door HLA klasse I-gepresenteerde peptiden. Peptide vaccines hebben derhalve in het algemeen een goede veiligheidsprofiel. Bovendien, zijn SLP in Montanide ISA-51 vaccines veilig volgens door ons verrichte grote aantal aan proeven. Bij doseringen variërend van 20-100ug per peptide per injectie zijn reacties op de insteekopening/systemische allergische reacties NCI-CTC<2 geobserveerd. Dus, gebaseerd op de bovenstaande data, worden ernstige bijwerkingen (SAEs) of verwachte onverwachte bijwerkingen (SUSARs) gerelateerd aan het vaccin niet verwacht. Zoals bij alle vaccines, komen systemische allergische reacties af en toe voor, welke gemakkelijk behandeld kunnen worden middels antihistaminica. Patiënten zullen adequate en goede controles gedurende de studie krijgen ter monitoring van potentiële (S)AEs en om het risico hierop te minimaliseren. De potentiële risico's geïdentificeerd uit voorgaande peptide vaccinatie studies zijn als acceptabel beoordeeld. Patiënten ondergaan tumorbiopsies als onderdeel van de standaard klinische zorg. Daarnaast, zullen aanvullend tumorbiopsies plaatsvinden gedurende de studie mits het ondergaan van een extra biopsie veilig en haalbaar wordt geacht. Een perifere bloedafname zal voorafgaand elke vaccinatie plaatsvinden en na de laatste vaccinatie. Het risico van een bloedafname is verwaarloosbaar.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Leeftijd >18 jaar
- Pathologisch en radiologisch bevestigd geavanceerd NSCLC.
- Progressie na minimaal 4 cycli van combinatie platina met chemotherapie en immunotheapie (PD1), of na 4 cycli van platina met chemotherapie en immunotheapie (PD-1) gevolgd door onderhouds chemo immunotheapie
- HLA-A*0201 positief
- Een verwachte overleving van ten minste 3 maanden
- WHO/ECOG-prestatiestatus ≤ 2 (aanhangel 3)
- Adequate nierfunctie zoals gedefinieerd door creatinineklaring > 40 ml/min op basis van de cockroft-gault glomerulaire filtratiesnelheid (GFR)
- Adequate leverfunctie zoals blijkt uit
 - o Serumtotaal bilirubine $\leq 2,5 \times$ bovengrens van normaal (ULN), tenzij overwogen als gevolg van levermetastasen
 - o Aspartaat aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) en alkalische fosfatase (ALP) $\leq 3,0 \times$ ULN, tenzij overwogen als gevolg van levermetastasen
- Mogelijkheid om terug te keren naar het ziekenhuis voor een adequate follow-up zoals vereist door dit protocol.
- Schriftelijke geïnformeerde toestemming volgens de International Conference on Harmonisation (ICH)/Good Clinical Practice (GCP) .

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Actieve infectie, waaronder hepatitis B- of C- of HIV-infectie die ongecontroleerd is bij inclusie. Een infectie onder controle met een goedgekeurde of nauwlettend gecontroleerde behandeling met antibiotica/antivirale/schimmelwerende middelen is toegestaan.
- Huidig gebruik van steroïden (of andere immunosuppressieve middelen). Patiënten moeten 6 weken stopzetting en moet een dergelijke behandeling stoppen tijdens de Studie. Profylactisch gebruik van dexamethason tijdens chemotherapie is uitgesloten van dit interval van 6 weken.
- Gelijktijdige deelname aan een ander klinisch interventieonderzoek (met uitzondering van deelname aan een biobankstudie).
- Zwangere of zogende vrouwen.
- Bekende allergie voor een van de bestanddelen van het vaccin (peptide, Montanide ISA-51, trifluoracetic acid, acetonitril, dichloromethane, dimethylsulfoxide).
- Elke medische of psychologische aandoening die door de onderzoeker wordt geacht het vermogen van een patiënt om geïnformeerde toestemming te geven of deel te nemen aan het onderzoek te verstoren
- Elke psychologische, familiale, sociologische of geografische aandoening die de naleving van het studieprotocol en het follow-upschema kan belemmeren
- Patiënten met een momenteel actieve tweede maligniteit. Patiënten met de volgende voorgeschiedenis/gelijktijdige aandoeningen zijn echter toegestaan: Basaal of plaveiselcelcarcinoom van de huid; Carcinoom in situ van de baarmoederhals; Carcinoom in situ van de borst; Incidentele histologic bevinding van prostaatkanker.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 29-09-2021
Aantal proefpersonen: 24
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: therapeutische LRPAP1 synthetisch lange peptide (LRPAP7-30V-SLP) vaccin (TEIPP24)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-05-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-05-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-11-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-11-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-02-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2023
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	EUCTR2020-005427-36-NL
CCMO	NL75654.000.20