

Fase Ib/2a pilotonderzoek naar de veiligheid en verdraagbaarheid van autologe T-cellen met versterkte expressie van TCR (T-cel receptoren) specifiek voor NY-ESO-1/LAGE-1a (GSK3377794) alleen of samen met pembrolizumab bij HLA-A2 positieve proefpersonen met NY-ESO-1- of LAGE-1a-positieve gevorderde of gerecidiveerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) (studie 208471)

Gepubliceerd: 29-07-2019 Laatste bijgewerkt: 25-03-2025

Primair: • Beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van autologe genetisch veranderde T-cellen (GSK3377794) bij HLA-A*02:01, HLA-A*02:05 en of HLA-A*02:06 positieve proefpersonen met NY-ESO-1 en/of LAGE-1a positieve gevorderde NSCLC als...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Luchtwegneoplasmata
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52531

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

208471

Aandoening

- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

niet-kleincellige longkanker (NSCLC); longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GlaxoSmithKline

Overige ondersteuning: GlaxoSmithKline BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: GSK3377794, NSCLC, NY-ESO-1 LAGE-1a, Pembrolizumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bijwerkingen, ECOG performance status, Overall Response Rate (ORR) (RECIST 1.1).

Secundaire uitkomstmaten

Progressievrije overleving (PFS). Percentage ziektecontrole (DCR). Responsduur (DoR). Tijd tot respons (TTR). Farmacokinetische (PK) parameters.

NB: exploratieve parameters, zie protocol hoofdstuk 3.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Adoptieve T-cel therapie (ACT) is een therapeutische methode die gebruik maakt van de eigen T-lymfocyten van de kankerpatiënt, die verkregen zijn via leukaferese, genetisch gewijzigd zijn ter expressie van een tumorspecifieke T-cel receptor (TCR) en die weer teruggegeven zijn aan de patiënt. Het doel is

om een T-cel immuunrespons te bewerkstelligen die gericht is tegen de tumor. NY-ESO-1 en LAGE-1a antigenen zijn eiwitten die een verband hebben met de tumor en die gevonden worden in diverse tumorsoorten, zoals niet-kleincellige longkanker (NSCLC). Eerdere klinische studies met ACT met T-cellen die gericht zijn tegen NY-ESO-1/LAGE-1a hebben objectieve responspercentages laten zien van 40-60 bij proefpersonen met een synoviaal sarcoom, een gemetastaseerd melanoom en het multipole myeloom. Pembrolizumab is een monoklonaal antilichaam dat specifiek gericht is op T-cellen die op tumoren gericht zijn met de bedoeling om de PD-1/PD-L1 interactie te blokkeren en om de antitumoractiviteit te vergroten. Pembrolizumab wordt gebruikt in combinatie met NY-ESO-1/LAGE-1a TCR gemodificeerde T-cellen van de patiënt (GSK3377794) in een poging om de behandeling verder te verbeteren.

GSK3377794 is in staat om een objectieve respons te bewerkstelligen in diverse tumorsoorten. Dit ondersteunt de hypothese dat HLA- en antigeenexpressie biomarkers zijn, die een populatie kenmerken die kan profiteren van GSK3377794. In het huidige onderzoek wordt de effecten van GSK3377794 verder bestudeerd, als monotherapie en in combinatie met pembrolizumab bij HLA-A*02:01, HLA-A*02:05 en/of HLA-A*02:06 patiënten met NY-ESO-1- of LAGE-1a-positieve gevorderde of teruggekeerde NSCLC.

Protocolamendement 5 dd 27-03-2020; belangrijkste wijzigingen: Randomisatie vervallen. Bij screening eventueel vers biopt tumorweefsel indien geen archiefweefsel. Nieuw inclusiecriterium platinumbevattende chemotherapie. Verheldering bestaand inclusiecriterium meetbare ziekte. Verwijdering exclusiecriterium docetaxelbehandeling. Verwijdering ondersteunende therapie docetaxel tussen leukaferese en start lymfodepletie.

Protocolamendement 6 dd 19-05-2021;belangrijkste wijzigingen: Het vereenvoudigen en verbeteren van de screening en inschrijving van proefpersonen. Het verruimen van de inclusiecriteria. De toevoeging van aanvullende maatregelen en veiligheidstesten.

Protocolamendement 7 november 2021. Belangrijkste wijzigingen:

1. Implementatie van extra maatregelen om de veiligheid te bewaken in lijn met een recente Dear Investigator Letter en bijwerkingen.
2. Voor deelnemers die behandeld worden na het huidige protocolamendement 6 wordt de hoge range van de streefdosering van gemodificeerde T-cellen verhoogd tot 15×10^9 teneinde de afgifte van cellen aan de deelnemers te maximaliseren.

Doel van het onderzoek

Primair:

- Beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van autologe genetisch veranderde T-cellen (GSK3377794) bij HLA-A*02:01, HLA-A*02:05 en of HLA-A*02:06 positieve proefpersonen met NY-ESO-1 en/of LAGE-1a positieve gevorderde NSCLC als monotherapie of in combinatie met pembrolizumab.
- Beoordeling van de respons op GSK3377794 als monotherapie of in combinatie

met pembrolizumab.

Secundair:

- Verder onderzoek naar de antitumorwerking van GSK3377794.
- Beschrijving van de persistentie van GSK3377794 in de tijd.

NB: exploratieve doelstellingen, zie protocol hoofdstuk 3.

Onderzoeksopzet

Open-label onderzoek met GSK3377794 met parallelle groepen.

Geschiktheidsonderzoek.

Leukaferese.

Standaardbehandeling tot progressie.

Na vastgestelde progressie uitwasperiode van voorgaande standaardbehandeling.

Vier dagen chemotherapie met fluderabine (4 dagen) en cyclofosfamide (3 dagen).

Start onderzoeksbehandeling:

Toewijzing aan Arm A/B of C, gebaseerd op geen (Arm A/B) of wel (Arm C) veranderingen in tumorgenen.

Arm A en B: Eerst wordt arm A gevuld vervolgens arm B.

Arm A: GSK3377794 wordt toegediend als een eenmalig i.v. infuus van 1 tot 6 x10⁹ gemodificeerde cellen. Als deelnemers progressief worden, kunnen zij desgewenst met pembrolizumab behandeld worden 200 mg om de 3 weken tot een maximum van 35 kuren of tot ziekteprogressie.

In Arm B, krijgen deelnemers eveneens een eenmalig infuus met GSK3377794 op dag 1, gevolgd door pembrolizumab vanaf dag 22, 200 mg om de 3 weken tot een maximum van 35 kuren of tot ziekteprogressie.

Arm C: Alle deelnemers krijgen GSK3377794 plus pembrolizumab.

Na de studie blijven de deelnemers onder controle in een lange termijn vervolgstudie.

Ca. 55 proefpersonen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met GSK3377794 met of zonder pembrolizumab.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van studiemedicatie. Combinatie GSK3377794-pembrolizumab niet eerder toegepast.

Belasting:

Voorselectie: 1-2 bezoeken, 60 ml bloed.

Bezoeken vanaf geschiktheidsonderzoek:

3 bezoeken voor de start van de onderzoeksbehandeling (inclusief geschiktheidsonderzoek en leukaferese).

Chemotherapie: fludarabine (3-4 dagen, 30 mg/m² in 50-100 ml NaCl 0,9% in 30 min.) en cyclofosfamide (3 dagen, 900 mg/m² in 100-250 ml Na Cl 0,9% in 60 min.). Toediening GSK3377794 (1 dag, 5 x 10⁹ T-cellen in 100 ml in 15-30 min.).

Opname 3-7 dagen. Daarna gedurende 7 weken elke week en dan van week 8 tot 25 elke 3 weken.

Pembrolizumab (max. 35 dagen met steeds tussenruimte van 3 weken, 200 mg in 100 ml in 30 min.).

Vanaf week 25 verschilt het aantal bezoeken per behandelgroep:

- Groep 1: elke 12 weken van week 34 tot einde onderzoek.
- Groep 2 en 3: elke 3 weken van week 28 tot einde onderzoek (vanwege de infusen met pembrolizumab).

Testen:

- Lichamelijk onderzoek: bij geschiktheidsonderzoek en elk bezoek tijdens de behandelperiode.
- Bloeddruk, pols, pulsoximetrie etc.: elk bezoek.
- Bloedafnames: elk bezoek. 15-240 ml bloed per keer, 800 ml in eerste 6 maanden.
- ECG: 5x.
- Echocardiogram (alternatief: MUGA scan): 2x.
- CT/MRI scan: elke 6-12 weken (conform standaard).
- Tumorbiopsie: 3x.
- Extra nierfunctie onderzoek bij 65+ers.

Optioneel:

- Bloedafname voor farmacogenetisch onderzoek (6 ml).
- Foto's van huidafwijkingen in geval van bijwerkingen.
- Interview tijdens week 3 en einde onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

GlaxoSmithKline

Van Asch van Wijckstraat 55H
Amersfoort 3811 LP
NL

Wetenschappelijk

GlaxoSmithKline

Van Asch van Wijckstraat 55H
Amersfoort 3811 LP
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)

SCREENING:

- Mannen en vrouwen van 18 jaar en ouder.
- Histologisch of cytologisch vastgestelde niet operabele stadium III of IV NSCLC. Meetbare ziekte is niet absoluut noodzakelijk voor inclusie/leukaferese.
- ECOG performance status 0-1.
- Levensverwachting minimaal 3 maanden.
- Linker ventrikel ejectiefractie $\geq 50\%$ of volgens de richtlijnen van het centrum.
- Adequate veneuze toegang voor leukaferese.
- Positief voor een van de volgende allelen: HLA-A*02:01, HLA A*02:05, HLA-A*02:06.
- Aanwezigheid van tumorweefsel (archiefmateriaal) is vereist, dat verkregen is op enig moment tussen eerste diagnose en opname in de studie voor de analyse van de antigeenexpressie in de tumor (NY-ESO-1 en/of LAGE1a). Als er geen archiefmateriaal beschikbaar is, kan een nieuw biopt overwogen worden in overleg met de verrichter.

LEUKAFERESE:

- Succesvolle afsluiting van de screening: HLA-A*02:01, HLA-A*02:05 en/of HLA-A*02:06 positief en voldoende aan de drempelwaarde voor expressie van NY-ESO-1 en/of LAGE1a.
- Geschikt voor de leukaferese, inclusief de laboratoriumparameters zoals genoemd in hoofdstuk 5.1.2, punt 12 van het protocol.
- Tijdstip van de leukaferese in de behandeling: zie hoofdstuk 5.1.2, punt 13 van het protocol voor details.

CHEMOTHERAPIE/BEHANDELING:

- Tevoren of thans behandeld met minimaal één lijn met systemische therapie. Zie hoofdstuk 5.1.2, punt 15 van het protocol voor details.
- Na behandeling met een PD-1/PD-L1 checkpointremmer als monotherapie of in

combinatie met andere checkpointremmers of andere behandelingen, wordt ziekteprogressie gedefinieerd als voldoende aan alle criteria in hoofdstuk 5.1.3. punt 15b van het protocol.

- Histologisch of cytologisch vastgestelde inoperabele stadium IIIb of IV NSCLC met meetbare ziekte volgens RECIST v1.1.
- Eerdere radiotherapie: Voor eerdere radiotherapie van de thorax: zie D5b (exclusiecriteria) voor details. Toegestaan in geval van palliatieve of stereotactische radiochirurgie van solitaire laesies buiten de thorax.
- Acceptatie van CZS metastasen: zie hoofdstuk 5.1.3, punt 19 van het protocol voor details.
- Acceptatie van de start van de chemotherapie: zie hoofdstuk 5.1.3, punt 20 van het protocol voor details.
- Acceptatie van een lijn met standaardbehandeling tussen leukaferese en behandeling: zie hoofdstuk 5.1.3, punt 21 van het protocol voor details.
- Anticonceptierichtlijnen voor mannen en vrouwen moeten worden gevolgd, zie hoofdstuk 5.1.3, punt 23 en 5.3.3 van het protocol voor details.
- Pembrolizumab behandeling (rescue) voor Arm A: zie hoofdstuk 5.1.4 van het protocol voor details.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

SCREENING:

- ≥ 3 lijnen van voorgaande systemische therapie. Zie protocol hoofdstuk 5.2.1, punt 2.
- Voorgaande behandeling: Zie protocol hoofdstuk 5.2.1:
 - a. Enige eerdere behandeling met genetisch gemodificeerde NY ESO-1-specifieke T-cellen.
 - b. Eerdere NY-ESO-1 vaccinatie of op NY-ESO-1 gericht antilichaam.
 - c. Eerdere gentherapie met een integrerende vector.
 - d. Eerdere allogene hematopoietische stamceltransplantatie.
- Eerdere maligniteit anders dan NSCLC. Uitzonderingen: zie hoofdstuk 5.2.1, punt 2.
- Actieve auto-immuunziekte of verleden daarvan. Zie hoofdstuk 5.2.2, punt 6,7 van het protocol voor details.
- Ongecontroleerde bijkomende infectie, hart-, long-, demyeliniserende ziekte of instabiele lever- of galziekte. Zie hoofdstuk 5.2.2, punt 8 van het protocol voor details.
- Actieve infectie met HIV, hepatitis B of C, EBV, CMV, syfilis, HTLV. Zie hoofdstuk 5.2.2, punt 9 van het protocol voor details.
- QTc >450 msec of QTc >480 msec voor patiënten met BTB. Zie hoofdstuk 5.2.2, punt 13 van het protocol voor details.

LEUKAFERESE:

- Behandeling in onderzoek binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden (wat korter is). Zie hoofdstuk 5.2.2, punt 15 van het protocol voor details.

- Radiotherapie met betrokkenheid van de long of >25% blootstelling van het beenmerg of gemiddelde hartsdosis >20Gy binnen 3 maanden. Zie hoofdstuk 5.2.2, punt 19 van het protocol voor details.

CHEMOTHERAPY/TREATMENT:

- Corticosteroïden anders dan inhaleerbare of topische soorten of enige immunosuppressieve behandeling in de laatste 2 weken.
- Levend vaccine binnen 30 dagen voor de eerste toediening van de onderzoeksmedicatie. Zie hoofdstuk 5.2.2, tabel 12 van het protocol voor details.
- Pembrolizumab behandeling (rescue) voor Arm A: zie hoofdstuk 5.2.4 van het protocol voor details.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	21-02-2020
Aantal proefpersonen:	9
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cyclofosfamide
Generieke naam:	cyclofosfamide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fludarabine

Generieke naam:	fludarabine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	GSK3377794
Generieke naam:	GSK3377794
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Keytruda
Generieke naam:	pembrolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-07-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-08-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-08-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-09-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-10-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-11-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-11-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-12-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2022
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	ID
EudraCT	EUCTR2018-003949-42-NL
CCMO	NL69764.000.19
Ander register	www.gsk-clinicalstudyregister.com; 208471

Resultaten

Einddatum onderzoek:	04-11-2022
Datum resultaten gemeld:	24-07-2023

URL result

URL

Type

int

Naam

M2.2 Samenvatting voor de leek

URL

Internal documents

File