

Een fase I/II-onderzoek van TheraT®-vector(en) die humaan papillomavirus 16-positieve (HPV 16+) specifieke antigenen tot expressie brengen bij patiënten met HPV 16+ bevestigde kankers

Gepubliceerd: 30-09-2021 Laatste bijgewerkt: 28-12-2024

Fase I dosisescalatie1. Bepalen van de RP2D in termen van veiligheid en verdraagbaarheid van:•i.v. toediening van HB-201 bij patiënten met HPV 16+ bevestigd HNSCC•i.t. toediening van HB-201 bij patiënten met HPV 16+ bevestigde kankers•i.v....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54432

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

H-200-001

Aandoening

- Overige aandoening
- Voortplantingsorgaan- en urogenitale neoplasmata, geslacht niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

Humaan papillomavirus (HPV 16) geassocieerde kanker

Aandoening

HPV16 positive cancers: head and neck squamous cell carcinoma, anal squamous cell carcinoma, cervical, vulvar, penile, vaginal cancer

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Hookipa Biotech GmbH

Overige ondersteuning: Industry (Hookipa Biotech GmbH)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: E7E6, Gentherapie, HPV 16+ bevestigde kankers, TheraT®, Vaccin

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase I dosisescalatie

- Incidentie van dosisbeperkende toxiciteit (dose limiting toxicity, DLT) als gevolg van de toediening van de eerste dosis onderzoeksmiddel tijdens de DLT-observatieperiode

Fase II dosisexpansie

De tumorrespons wordt door de onderzoeker beoordeeld aan de hand van RECIST en iRECIST:

- Objectief responspercentage (objective response rate, ORR)
- Percentage ziektebeheersing (disease control rate, DCR)

Secundaire uitkomstmaten

Fase I dosisescalatie

- Veiligheid: type, frequentie en ernst van bijwerkingen (AE's) en ernstige bijwerkingen (SAE's)
- Verdraagbaarheid: dosisonderbrekingen, dosisverlagingen en dosisintensiteit,

en evaluaties van laboratoriumwaarden

- De tumorrespons wordt door de onderzoeker beoordeeld aan de hand van RECIST en iRECIST:

- Objectief responspercentage (ORR)

- Percentage ziektebeheersing (DCR)

Fase II dosisexpansie

De tumorrespons wordt door de onderzoeker beoordeeld aan de hand van RECIST en iRECIST:

- Totale overleving (overall survival, OS)

- Progressievrije overleving (progression-free survival, PFS)

- Duur van de respons (duration of response, DOR)

- Veiligheid: type, frequentie en ernst van bijwerkingen (AE's) en ernstige

bijwerkingen (SAE's)

- Verdraagbaarheid: dosisonderbrekingen, dosisverlagingen en dosisintensiteit,

en evaluaties van laboratoriumwaarden

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Humaan papillomavirus (HPV)-infectie wordt in verband gebracht met verschillende typen kanker. Maligne transformatie van cellen door HPV maakt integratie van HPV virale genomelementen in het genoom van de gastheer noodzakelijk. Het genereren en instandhouden van de HPV 16+ maligne toestand van een cel vereist consistente expressie van E7- en E6-eiwitten vanuit HPV, en derhalve vormen E7 en E6 een potentieel doelwit van immunotherapie. HB-201- en HB-202-therapie richt zich op tumoren geïnduceerd door HPV 16, door expressie van een kunstmatig antigeen fusie-eiwit van E7 en E6 vanuit HPV 16 (E7E6), en

induceert daarbij naar verwachting een robuuste CD8+ T-celrespons.

Significante preklinische gegevens zijn gegenereerd die krachtige werkzaamheid aantonen in HPV 16-kankermodellen met behulp van zowel intraveneuze als intratumorale toediening van HB-201 en HB-202. In diermodellen werd waargenomen dat HB-201 en HB-202 zeer immunogeen zijn, resulterend in een robuuste CD8+ T-celrespons. Op basis van de niveaus aan antigeenspecifieke CD8+ T-cellen geïnduceerd door HB-201 en HB-202 in preklinische modellen, met name indien vergeleken met de niveaus geïnduceerd door andere benaderingen (waaronder adoptieve celtherapieën), zijn wij van mening dat monotherapie met HB-201 en/of sequentiële alternerende tweevectorentherapie met HB-201 en HB-202 de potentie heeft/hebben om therapeutisch voordeel te bieden aan patiënten met een breed scala aan HPV 16+ tumoren.

Gezien de extreem lage percentages van de respons op bestaande therapieën en de beperkte totale overleving van patiënten met gevorderde HPV 16-positieve kankers, zou elke behandeling die een kans op levensverlenging biedt, moeten worden ontwikkeld.

Doel van het onderzoek

Fase I dosisescalatie

1. Bepalen van de RP2D in termen van veiligheid en verdraagbaarheid van:

- i.v. toediening van HB-201 bij patiënten met HPV 16+ bevestigd HNSCC
- i.t. toediening van HB-201 bij patiënten met HPV 16+ bevestigde kankers
- i.v. toediening van HB-202 bij patiënten met HPV 16+ bevestigd HNSCC
- i.v. toediening van HB-202 bij patiënten met HPV 16+ bevestigde kankers

Fase II dosisexpansie

1. Beoordelen van de voorlopige antitumoractiviteit van:

- i.v. toediening van HB-201 bij patiënten met HPV 16+ bevestigd HNSCC
- i.t. toediening van HB-201 gevolgd door i.v. toediening van HB-201 bij patiënten met HPV 16+ bevestigde kankers
- i.v. toediening van HB-201 in combinatie met pembrolizumab bij patiënten met HPV 16+ bevestigd HNSCC
- sequentiële alternerende i.v. toediening van HB-201 en HB-202 bij patiënten met HPV 16+ bevestigd HNSCC
- i.t. toediening van HB-201 gevolgd door sequentiële alternerende i.v. toediening van HB-201 en HB-202 bij patiënten met HPV 16+ bevestigde kankers
- sequentiële alternerende i.v. toediening van HB-201 en HB-202 in combinatie met pembrolizumab bij patiënten met HPV 16+ bevestigd HNSCC

Onderzoeksopzet

Dit is een first-in-human multinational, multicenter, open-label fase I/II-onderzoek naar monotherapie met HB-201 en alternerende tweevectorentherapie met HB-201 en HB-202 bij patiënten met 16+ bevestigde

kankers; dit onderzoek bestaat uit twee delen: fase I dosisescalatie en fase II dosisexpansie. In de voorgestelde fase I dosisescalatie wordt de veilige aanbevolen fase II-dosis (RP2D) van monotherapie met HB-201 en alternerende therapie met HB-201 en HB-202 beoordeeld bij zowel intraveneuze als - voor HB-201 - intratumorale toedieningen (alleen eerste dosis).

In fase II dosisexpansie worden de veiligheid en werkzaamheid van intraveneuze toedieningen van monotherapie met HB-201 en alternerende tweevectorentherapie met alleen HB-201 en HB-202 en in combinatie met pembrolizumab beoordeeld. Ook worden in deze fase de veiligheid en werkzaamheid geëvalueerd van een initiële intratumorale toediening van HB-201 gevolgd door i.v. monotherapie met HB-201 of i.v. alternerende tweevectorentherapie met alleen HB-201 en HB-202 en in combinatie met pembrolizumab.

Patiënten met HPV 16+ plaveiselcelcarcinoom van hoofd en nek (HNSCC) worden ingeschreven in de groepen die de intraveneuze behandeling krijgen. Patiënten met HPV 16+ HNSCC en andere HPV 16+ bevestigde kankers met een toegankelijke tumorlaesie worden opgenomen in de groepen die de intratumorale behandeling krijgen.

Het onderzoek duurt ongeveer 5 jaar tot aan de voltooiing, inclusief een langetermijnopvolging, en wordt uitgevoerd als een multicenter, multinational, open-label veiligheids- en werkzaamheidsonderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten met HPV 16+ plaveiselcelcarcinoom van hoofd en nek (HNSCC) worden ingeschreven in de groepen die de intraveneuze behandeling krijgen. Patiënten met HPV 16+ HNSCC en andere HPV 16+ bevestigde kankers met een toegankelijke tumorlaesie worden opgenomen in de groepen die de intratumorale behandeling krijgen. Het type behandeling dat de patiënt krijgt, is afhankelijk van de onderzoeksfase waarin hij/zij is ingedeeld. In fase I krijgt de patiënt ofwel alle doses van het onderzoeksmiddel intraveneus (in een ader) ofwel de eerste dosis van het onderzoeksmiddel intratumoraal (in de tumor), terwijl alle latere doses van het onderzoeksmiddel intraveneus worden toegediend. Het is de bedoeling om vier verschillende doses van de onderzoeksmiddelen te bestuderen. In fase II zullen de >aanbevolen doses> van de onderzoeksmiddelen zoals bepaald in fase I worden gebruikt. Afhankelijk van de groep waaraan de patiënten worden toegewezen, krijgen ze de onderzoeksmiddelen alleen ofwel samen met pembrolizumab intraveneus toegediend. Patiënten die een toegankelijke tumorlaesie hebben, krijgen de eerste dosis van de onderzoeksmiddelen intratumoraal. Pembrolizumab wordt toegediend volgens een schema van 200 mg elke 3 weken of 400 mg elke 6 weken, waarbij het schema overlapt met de onderzoeksbezoeken.

Inschatting van belasting en risico

Op basis van de niveaus aan antigeenspecifieke CD8 cytotoxische T-cellen

geïnduceerd door HB-201 en door HB-201 en HB-202 in niet-klinische modellen, met name indien vergeleken met de niveaus geïnduceerd door andere benaderingen (waaronder adoptieve celtherapieën), hebben monotherapie met HB-201 en alternerende tweevectorentherapie met HB-201 en HB-202 de potentie om therapeutisch voordeel te bieden aan patiënten met een breed scala aan HPV 16+ tumoren.

Gezien de extreem lage percentages van de respons op bestaande therapieën en de beperkte OS van patiënten met gevorderde HPV 16+ kankers, zou elke behandeling die een kans op levensverlenging biedt, moeten worden ontwikkeld.

Daarom luidt de verwachting dat de voordelen van monotherapie met HB-201 en alternerende tweevectorentherapie met HB-201 en HB-202 significant opwegen tegen het verwaarloosbaar risico op het ontwikkelen van bijwerkingen (AE's).

De deelname van onderzoeksdeelnemers aan dit onderzoek duurt gemiddeld ongeveer 52 weken en bestaat uit een keuringsperiode, behandelingsperiode en een vervolgperiode. Tijdens de behandelingsperiode moeten de onderzoeksdeelnemers de onderzoekslocatie bezoeken om hun behandeling te ontvangen en hun veiligheids-/werkzaamheidsbeoordelingen te doen, evenals monsterverzameling voor biomarkeranalyses.

Tijdens de vervolgperiode wordt elke 6-8 weken contact met de onderzoeksdeelnemers opgenomen voor opvolging van progressievrije overleving (PFS) en elke 12 weken voor langetermijnopvolging. Naast de hierboven beschreven interventie gaat deelname aan dit onderzoek gepaard met bloedafnames tijdens meerdere bezoeken; ook gaat deelname mogelijk gepaard met een tumorbiopsie tijdens de keuring en op de dag van de eerste toediening van het onderzoeksmiddel, en mogelijk ook met blootstelling aan straling via CT- of MRI-scans. Ook worden monsters van speeksel, feces (bijv. fecaal uitstrijkje) en urine afgenomen en verzameld.

Contactpersonen

Publiek

Hookipa Biotech GmbH

Helmut-Qualtinger-Gasse 2
Vienna 1030
AT

Wetenschappelijk

Hookipa Biotech GmbH

Helmut-Qualtinger-Gasse 2

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)

Alle patiënten:

- 18 jaar of ouder
- ≥ 1 meetbare laesie bij beeldvorming voor tumorrespons volgens RECIST en iRECIST
- ECOG-prestatiestatus van 0 tot 1.
- Eerdere curatieve bestralingstherapie moet ≥ 4 weken voorafgaand aan de toediening van de onderzoeksbehandeling zijn voltooid. Eerdere focale palliatieve radiotherapie moet ≥ 2 weken voorafgaand aan de toediening van de onderzoeksbehandeling zijn voltooid.
- De laboratoriumwaarden bij de keuring moeten voldoen aan de in het protocol gespecificeerde criteria
- Vrouwelijke patiënten die kinderen kunnen krijgen moeten voorafgaand aan de eerste toediening van de onderzoeksbehandeling een negatieve zwangerschapstest hebben op basis van het gehalte β -humaan choriongonadotrofine (β -hCG) in serum of moeten chirurgisch/biologisch steriel (hysterectomie of bilaterale oöforectomie) of postmenopauzaal zijn.
- Mannelijke patiënten met seksuele partners die kinderen kunnen krijgen kunnen aan het onderzoek deelnemen als ze ermee instemmen barrière-anticonceptie te gebruiken vanaf de ondertekening van het toestemmingsformulier tot en met 5 maanden na de toediening van de laatste dosis onderzoeksmiddel.

Behandelgroep 1, -groep 3, -groep 4, -groep 5, -groep A of -groep D:

- Documentatie van HPV 16+ plaveiselcelcarcinoom van hoofd en nek (HNSCC) bevestigd via genotyperingstests

- Tumorprogressie of -recidief bij standaardbehandeling, inclusief ≥ 1 systemische behandeling, of deelnemer is een patiënt voor wie de standaardbehandeling gecontra-indiceerd is.

Behandelgroep 2, -groep 4, -groep C of -groep F:

- Documentatie van HPV 16+ kanker bevestigd via genotyperingstests
- Tumorprogressie of -recidief bij standaardbehandeling, inclusief ≥ 1 systemische behandeling
- Veilige en toegankelijke tumorlocatie geschikt voor biopsie en intratumorale (i.t.) toediening
- Afgezien van de voor biopsie en i.t. toediening geschikte tumorlocatie(s) ≥ 1 meetbare laesie voor beoordeling volgens RECIST

Behandelgroep B of -groep E:

- Documentatie van HPV 16+ plaveiselcelcarcinoom van hoofd en nek (HNSCC) bevestigd via genotyperingstests
- Moeten in aanmerking komen, conform de standaardzorg, voor behandeling met pembrolizumab

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Onbehandelde en/of symptomatische gemetastaseerde centrale zenuwstelsel (CZS)-ziekte en/of carcinomateuze meningitis. Met enkele uitzonderingen voor behandelde en stabiele hersen-/CZS-metastasen
- Elke ernstige of ongecontroleerde medische aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker het risico dat met de deelname aan het onderzoek/de toediening van de behandeling gepaard gaat, vergroot
- Gelijktijdige maligniteit die klinisch significant is of actieve interventie vereist
- Actieve, bekende of vermoede auto-immuunaandoeningen of inflammatoire aandoeningen waarvoor immuunonderdrukkende therapie nodig is
- Toxiciteit toegeschreven aan eerdere systemische antikankertherapie, waaronder bestraling en chirurgie, uitgezonderd alopecia en vermoeidheid die voorafgaand aan de eerste toediening van het onderzoeksmiddel niet is afgezaakt naar graad 1 of de uitgangswaarde
- Niet voldoen aan de in het protocol gespecificeerde washout-perioden voor geneesmiddelen die volgens het protocol niet toegestaan zijn
- Behandeling met chemotherapie, biologische of experimentele therapie voor kanker binnen 28 dagen vóór de eerste toediening van de onderzoeksbehandeling tenzij, van geval tot geval, anders overeengekomen tussen de opdrachtgever en de onderzoeker op basis van de halfwaardetijd van de antikankertherapie. Uitzondering: lopende behandeling met pembrolizumab is toegestaan indien de onderzoeksdeelnemer wordt ingeschreven in een backfill-cohort waarin

pembrolizumab wordt voortgezet en ofwel monotherapie met HB-201 ofwel alternierende tweevectorentherapie met HB-201 en HB-202 wordt toegevoegd.

- Eerdere anafylactische of andere ernstige reactie op toediening van humaan immunoglobuline of antilichaamformulering
- Positief hepatitis-B-oppervlakte-antigeen (HBsAg) of hepatitis C-virus (HCV)-antilichaam, wat duidt op een acute of chronische infectie
- Bekende voorgeschiedenis van aids.

Voor patiënten die pembrolizumab krijgen:

- Voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheidsreactie op pembrolizumab
- Elke contra-indicatie voor behandeling met pembrolizumab volgens de bijsluiter of de samenvatting van de productkenmerken
- Transplantatie van allogeen weefsel/een solide orgaan.
- Voorgeschiedenis van (niet-infectieuze) pneumonitis waarvoor steroïden nodig waren, of patiënt heeft op dit moment pneumonitis.

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:	2
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Genetisch gemodificeerde organisme
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	HB-201
Generieke naam:	Not available

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	HB-202
Generieke naam:	Not available
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	KEYTRUDA 25 mg/ml Concentraat voor infusievloeistof
Generieke naam:	Pembrolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	KEYTRUDA 50 mg Poeder voor concentraat voor infusievloeistof
Generieke naam:	Pembrolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Platinol
Generieke naam:	Cisplatin
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	10-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	14-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	10-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	31-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-06-2024

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	EUCTR2019-000907-34-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04180215
CCMO	NL78667.000.21

Resultaten

Samenvatting resultaten

Trial never started