

Een ***first-in-human***, open-label fase I/IIa-onderzoek met dosisescalatie gevolgd door dosisuitbreiding ter beoordeling van de veiligheid, primaire werkzaamheid en farmacokinetiek van intratumorale CyPep-1 als monotherapie en in combinatie met pembrolizumab bij patiënten met solide vormen van kanker in een gevorderd stadium.

Gepubliceerd: 09-10-2019 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

De primaire doelstellingen zijn:- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van IT toediening van CyPep-1 te evalueren als monotherapie en in combinatie met pembrolizumab.- Om de aanbevolen fase II-dosis (RP2D) van CyPep-1 te identificeren als...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54523

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CICILIA

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

Solide kwaadaardige tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Cytovation ASA

Overige ondersteuning: Cytovation ASA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CICILIA, fase I/IIa, gevorderde solide kanker, intratumorale CyPep-1

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Primaire eindpunten:

- Type en aantal bijwerkingen (AE's) volgens National Cancer Institute (NCI) - Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) criteria v5.0, en aanvullende veiligheidsparameters van CyPep-1 als monotherapie en in combinatie met pembrolizumab.
- Dosisbeperkende toxiciteiten (DLT's) en de maximaal getolereerde dosis (MTD) voor bepaling van RP2D van CyPep-1 als monotherapie en behandelingsbeperkende toxiciteiten (TLT's) van CyPep-1 in combinatie met pembrolizumab.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Objectieve responsratio (ORR), gedefinieerd als volledige en partiële respons, volgens de Immune Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (iRECIST) op basis van de beoordeling van de onderzoeker.
- Tijd tot en duur van respons en duur van stabiele ziekte.

- Het tijdsprofiel voor plasmaconcentratie van CyPep-1 en, indien vast te stellen, de afgeleide PK-parameters (d.w.z. gebied onder de curve [AUC], piekplasmaconcentratie [C_{max}], tijd tot bereiken van C_{max} [t_{max}], systemische klaring [CL], eliminatiehalfwaardetijd (t_{1/2}) en verdelingsvolume [VD]).

Verkennde eindpunten:

- Voor alle fase 2 cohorten: ORR in geïnjecteerde laesies en niet-geïnjecteerde laesies, afzonderlijk, volgens itRECIST).
- Progressievrije overleving (PFS) volgens iRECIST op basis van de beoordeling van de onderzoeker.
- Algehele overleving (OS).
- De relatieve verandering in het aantal tumorinfiltrerende CD8+ T-cellen in geïnjecteerde en, waar beschikbaar, niet-geïnjecteerde tumorbipten.
- Het verband tussen de relatieve verandering in tumorinfiltrerende CD8+ T-cellen en de mate van respons in de geïnjecteerde laesies (volgens itRECIST) en alle laesies (volgens iRECIST).
- De verandering in T-celreceptor (TCR) klonaliteitsniveaus in perifeer bloed en (indien beschikbaar) gebiopteerde laesies.
- Veranderingen in de micro-omgeving van de tumor (geïnjecteerde en, waar beschikbaar, niet-geïnjecteerde tumorbipten) door middel van uitdrukking van geselecteerde kandidaat-immuunmarkers: CD3, CD4, CD8, geprogrammeerde celdoodligand 1 (PD-L1), geprogrammeerde celdoodproteïne 1 (PD-1), dendritische celmarkers (CD80, CD86), immunosuppressieve celmarkers (anti-FoxP3 voor regulerende T-cellen, anti-CD68 antilichaam voor macrofagen, anti-CD14 voor

monocyten, anti-CD15 voor granulocyten, anti-CD56 voor NK-cellen).

- Voor de cohorten A, B en C: veranderingen in de cytokinenspiegels in perifere bloed (IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-15, TNF- α , TGF- β 1).
- Fenotypering van geselecteerde immune celmarkers in perifere bloed.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Van CyPep-1 is aangetoond dat het zich selectief richt op tumorcelmembranen op basis van hun veranderde moleculaire samenstelling, wat op zijn beurt leidt tot lyse van tumorcellen door verwijdering van het celmembraan. Deze werkwijze van CyPep-1 induceert tumorcel dood resulterend in de afgifte van tumorantigenen, en induceert potentieel een tumorspecifieke immuunrespons door in-situ immunisatie.

Preklinische toxicologische onderzoeken hebben in verschillende tumormodellen een gunstig veiligheidsprofiel en krachtige antitumoractiviteit van CyPep-1 aangetoond. CyPep-1 bleek de tumor-micro-omgeving te moduleren door de aanwezigheid van CD8 + T-cellen te vergroten en door de effecten van immuun checkpoint-remmers (ICI's) te versterken. Als zodanig veronderstellen we dat intratumoraal (IT) injectie met CyPep-1 leidt tot transformatie van immunologische "koude" en ICI-behandelingsresistente tumoren in "hete" en immunologische actieve tumoren die met succes kunnen worden behandeld met immuunmodulerende middelen.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstellingen zijn:

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van IT toediening van CyPep-1 te evalueren als monotherapie en in combinatie met pembrolizumab.
- Om de aanbevolen fase II-dosis (RP2D) van CyPep-1 te identificeren als monotherapie en in combinatie met pembrolizumab.

De secundaire doelstellingen zijn:

- Om de voorlopige antitumoreffectiviteit van CyPep-1 te beoordelen als monotherapie en in combinatie met pembrolizumab.
- Om de farmacokinetiek (PK) van CyPep-1 te karakteriseren.

De aanvullende verkennende doelstellingen zijn:

- Om de voorlopige antitumoreffectiviteit van CyPep-1 in geïnjecteerde laesies en niet-geïnjecteerde laesies, afzonderlijk, te beoordelen als monotherapie en in combinatie met pembrolizumab.
- Om de overleving na behandeling met CyPep-1 te beoordelen als monotherapie en

in combinatie met pembrolizumab.

- Om de immuunmodulerende eigenschappen van behandeling met CyPep-1 te beoordelen als monotherapie en in combinatie met pembrolizumab.

Onderzoeksopzet

Algemeen proefontwerp:

Dit is een gecombineerd open-label fase I/IIa-dosisverhogingsonderzoek gevolgd door dosisuitbreiding bij proefpersonen met gevorderde solide kankers. Het onderzoek bestaat uit twee fasen en meerdere cohorten, zoals weergegeven in figuur 2 (zie protocolpagina 18).

Fase I - dosisverhoging:

In deze fase van het onderzoek zullen de veiligheid en verdraagbaarheid worden gedocumenteerd en zal de MTD/RP2D worden bepaald. Cohorten van elk 3 proefpersonen ontvangen CyPep-1 als IT-injectie. De DLT-observatieperiode voor elk dosisniveau zal 6 weken omvatten (5 weken onderzoeksbehandeling en 1 week opvolging voor veiligheid).

Screening vindt plaats tijdens de 4 weken voorafgaand aan de start van de behandeling met CyPep-1.

In drie dosiscohorten van elk 3 proefpersonen zullen de proefpersonen CyPep-1 IT ontvangen in verschillende concentraties (dosisverhoging) en volumes (afhankelijk van tumorgrootte), respectievelijk 0,5 mg/ml, 2 mg/ml of 5 mg/ml. Deze dosisconcentraties zijn geselecteerd op basis van eerdere preklinische ervaring met CyPep-1.

Elke proefpersoon krijgt IT-injectie(s) met CyPep-1 op dag 1 van week 1, 3 en 5. Na elke toediening van CyPep-1 zullen de proefpersonen ten minste 4 uur in het onderzoekscentrum blijven voor controle van de veiligheid en, in geval van diegenen bij wie PK wordt beoordeeld, voor PK-monitoring. De gegevens van de aanvullende drie proefpersonen in cohort 3 worden gebruikt voor verdere bevestiging van RP2D. De volgende CyPep-1-toedieningen staan gepland als doorlopende Q2W-toedieningen.

Voor elk dosiscohort geldt dat ten minste 24 uur moet zijn verstreken voor de proefpersonen voordat wordt begonnen met de behandeling met CyPep-1. Er is geen intra-proefpersoon dosisverhoging toegestaan.

De beslissingen over dosisverhoging en MTD worden genomen door de dosisverhogingscommissie (DEC) na beoordeling van de veiligheidsgegevens (waaronder DLT's) van alle proefpersonen die hebben deelgenomen aan het voorgaande dosiscohort en die de DLT-observatieperiode hebben voltooid. De DEC wordt samengesteld uit alle onderzoekers of hun aangewezen vervangers, evenals de medische monitor en vertegenwoordigers van de sponsor.

In fase I zal het vervangen van proefpersonen, in het geval een proefpersoon

zich terugtrekt om welke reden dan ook, met uitzondering van DLT's, alleen plaatsvinden voordat de DLT-observatieperiode voltooid is en is dit toegestaan als een proefpersoon niet alle drie CyPep-1-toedieningen ontvangt, tenzij dit het gevolg is van CyPep-1-gerelateerde toxiciteit. Proefpersonen die zich later uit het onderzoek terugtrekken, zullen niet worden vervangen.

Na voltooiing van fase I worden alle resultaten beoordeeld door de DEC. Dit omvat de veiligheidsgegevens en, indien beschikbaar, andere ondersteunende klinische gegevens (zoals werkzaamheid, farmacokinetiek, analyses van tumorbipten) van alle proefpersonen die in fase I van het onderzoek zijn ingeschreven. De DEC zal de MTD of RP2D (in geval de MTD niet wordt bereikt) bevestigen.

Alle aanvullende cohorten kunnen van start gaan als de fase I-gegevens zijn beoordeeld door de DEC en een RP2D voor CyPep-1 is vastgesteld.

Fase I is voltooid in augustus 2021 en de RP2D van CyPep-1 is vastgesteld op 5 mg/ml.

Fase IIa - dosisuitbreiding (arm A):

In deze fase worden de veiligheid en verdraagbaarheid verder beoordeeld in een uitgebreid cohort van 9 proefpersonen met de RP2D van CyPep-1, zoals vastgesteld in fase I. De screening- en behandelingsschema's zijn hetzelfde als in fase I, afgezien van de 24-uurs observatieperiode voorafgaand aan de start van de behandeling van de volgende proefpersoon, wat niet meer van toepassing is.

Bij de RP2D, in het geval van een responder per iRECIST of 2 proefpersonen met stabiele ziekte per iRECIST, zal het aantal proefpersonen worden uitgebreid tot een totaal van 24 (CyPep-1 monotherapie).

Fase IIa - combinatiecohort (cohort B):

De veiligheid en verdraagbaarheid van CyPep-1 in combinatie met pembrolizumab worden beoordeeld in een cohort van in totaal 15 proefpersonen met behulp van een stapsgewijze aanpak. Allereerst ontvangen 3 proefpersonen CyPep-1 met RP2D in combinatie met pembrolizumab Q6W en wordt elke proefpersoon 24 uur geobserveerd voordat de volgende proefpersoon CyPep-1 ontvangt. Nadat de eerste 3 proefpersonen de TLT-observatieperiode van 6 weken hebben voltooid zonder waargenomen TLT's en nadat de veiligheidsgegevens (inclusief TLT's) zijn beoordeeld door de DEC, kan behandeling van de overige proefpersonen worden geïnitieerd met de RP2D van CyPep-1 in combinatie met pembrolizumab. In afwezigheid van eventuele TLT's bij de eerste 3 proefpersonen zal de 24-uurs observatieperiode voorafgaand aan behandeling van de volgende proefpersoon komen te vervallen. Worden er wel TLT's waargenomen bij de eerste 3 proefpersonen met RP2D van CyPep-1 in combinatie met pembrolizumab, dan worden er 3 extra proefpersonen in dit dosiscohort opgenomen. Indien ≤ 1 van de 6 proefpersonen een TLT heeft, zal de rest van de 15 proefpersonen worden behandeld met RP2D. In het onwaarschijnlijke geval dat 2 of meer van de 6

proefpersonen enige TLT's ervaren met RP2D van CyPep-1, zal de DEC een aanbeveling doen tot verlaging van de dosis CyPep-1 en met welke dosis men verdergaat, of dat men het onderzoek wel voortzet met de combinatiebehandeling. Hetzelfde screeningsschema wordt gepland en CyPep-1 wordt toegediend volgens hetzelfde behandelingsschema als in fase I.

Voor cohort B is vervanging van de eerste drie proefpersonen toegestaan indien een proefpersoon zich om welke reden dan ook terugtrekt en niet alle drie injecties met CyPep-1 ontvangt tijdens de TLT-observatieperiode, tenzij de terugtrekking een gevolg is van CyPep-1- en/of pembrolizumab-gerelateerde toxiciteit. Proefpersonen die zich later uit het onderzoek terugtrekken, zullen niet worden vervangen.

Fase IIa - dosisuitbreiding levermetastasen (cohort C):

De veiligheid en verdraagbaarheid van ten minste twee dosisniveaus CyPep-1, de RP2D en de dosis direct daaronder, zullen worden beoordeeld wanneer CyPep-1 intratumoraal wordt toegediend met behulp van echografisch ondersteuning in één gemetastaseerde laesie in de lever. Gepland wordt dat de twee dosisniveaus worden onderzocht volgens het "3 + 3"-ontwerp en dat de procedures worden gevolgd zoals beschreven voor de dosisverhoging (fase I) (sectie 3.1). De eerste drie proefpersonen ontvangen CyPep-1 op een lager dosisniveau en elke proefpersoon wordt 24 uur geobserveerd voordat de volgende proefpersoon CyPep-1 krijgt toegediend (cohort 4). Nadat de derde proefpersoon voor die dosis de DLT-observatieperiode van 6 weken heeft voltooid (5 weken behandeling met CyPep-1 en 1 week opvolging voor veiligheid), zal de DEC aanbevelen dat het cohort begint met toediening van RP2D op basis van beoordeling van de veiligheidsgegevens (cohort 5). Na de DLT-observatieperiode voor de eerste drie proefpersonen met RP2D voor CyPep-1 en beoordeling van alle veiligheidsgegevens, zal de DEC aanbevelen dat alle resterende proefpersonen in het cohort worden opgenomen. In afwezigheid van eventuele DLT's bij de eerste 3 proefpersonen zal de 24-uurs observatieperiode voorafgaand aan behandeling van de volgende proefpersoon komen te vervallen. Wordt een DLT waargenomen bij de eerste drie proefpersonen met RP2D van CyPep-1, dan worden er drie extra proefpersonen in dit dosiscohort opgenomen. In het geval dat twee of meer proefpersonen DLT's ervaren met RP2D van CyPep-1, zal de DEC beslissen om de dosis te verlagen en met welke dosis men verdergaat, en hoe men cohort C zal voortzetten.

Voor cohort C is vervanging van proefpersonen die zich om welke reden dan ook, met uitzondering van DLT's, terugtrekken voordat de DLT-observatieperiode is voltooid, toegestaan als een proefpersoon niet alle drie toedieningen met CyPep-1 heeft ontvangen. Proefpersonen die zich later

Onderzoeksproduct en/of interventie

Niet van toepassing.

Inschatting van belasting en risico

Zie protocolsectie 1.9 'Potentiële risico's en voordelen'.

Contactpersonen

Publiek

Cytovation ASA

Solheimsgaten 11
Bergen 5058
NO

Wetenschappelijk

Cytovation ASA

Solheimsgaten 11
Bergen 5058
NO

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)

Voor fase I en fase IIa cohorten A en C: 1. Histologisch en cytologisch bevestigde lokale gevorderde (niet-reseceerbare) of gemetastaseerde tumoren (solide tumoren of lymfomen)

8 - Een *first-in-human*, open-label fase I/IIa-onderzoek met dosisescalatie gevolgd ... 8-05-2025

met een tumorlaesie voor intratumorale injectie met CyPep-1 (waaronder lymfomen) die hetzij: a. Refractair is voor behandeling volgens de standaardzorg b. Een ziekte is waarvoor geen behandeling volgens standaardzorg als toepasselijk wordt beschouwd.

Gemetastaseerde afzettingen (waaronder cutane/subcutane laesies en gemetastaseerde afzettingen in lymfeknopen) van tumoren waar mogelijk IT-injecties kunnen worden uitgevoerd, komen in aanmerking. Puur cutane infiltraties (bv. cutane carcinomatose van borstkanker) komen niet in aanmerking. 2. 1 tot 3 niet-ulceratieve transcutaan toegankelijke laesie(s) voor injectie en meetbaar volgens de definitie van iRECIST. Alle andere tumorlaesie(s) kunnen worden geselecteerd voor opvolging van werkzaamheid maar zullen niet met CyPep-1 worden behandeld. 3. Aanwezigheid van tumorlaesie(s) (die niet eerder zijn bestraald) die geschikt zijn voor biopsie bij de screening en in week 6. Voor cohort C: 4. Bevestiging van aanwezigheid van ten minste 1 levermetastase d.m.v. beeldvorming. 5. Proefpersonen moeten een meetbare ziekte hebben die gelijk is aan een of meer gemetastaseerde leverlaesies die nauwgezet en opeenvolgend gemeten kunnen worden, met een afmeting groter dan 1 cm en waarvoor de langste diameter groter of gelijk is aan 1 cm zoals gemeten via CT (computertomografie) of magnetische resonantiebeeldvorming (MRI). De gemetastaseerde leverlaesie mag zich niet in een gebied bevinden dat eerder lokaal is behandeld. 6. Een gemetastaseerde leverlaesie voor injectie met > 50% radiologisch zichtbare necrose moet worden vermeden en de laesie moet zich bevinden op een plek waar eventuele zwelling van de tumor de galwegen niet zal blokkeren of een bloedingsrisico zal vormen. Voor cohort D: 7. Histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van gevorderd (niet-reseceerbaar stadium III) of gemetastaseerd (stadium IV: M1a en/of M1b) melanoom dat als ongeneeslijk wordt beschouwd met behulp van standaardzorg. Voor gemetastaseerd melanoom zijn alleen cutane, subcutane, lymfeknoop-, of longmetastasen toegestaan. 8. Eerder blootgesteld aan behandeling met ICI('s) en gecategoriseerd volgens de SITC Immunotherapy Resistance Taskforce (Kluger 2020) en die voldoen aan een van de volgende: a. Heeft primaire resistentie: blootstelling aan PD-(L)-1-remmer $\geq$ 6 weken en de beste respons was een van de volgende: i. PD, ii. SD gedurende < 6 maanden. b. Heeft secundaire resistentie: blootstelling aan PD-(L)1-remmer $\geq$ 6 weken en als beste respons CR, PR of SD > 6 maanden. c. Heeft resistentie tegen adjuvante behandeling: herhaling gecategoriseerd in subcategorie van primaire resistentie/vroege relaps opgetreden < 12 weken na de laatste dosis en late terugval opgetreden $\geq$ 12 weken na de laatste dosis. Indien sprake is van BRAF-mutatie moeten patie*nten progressie vertonen die behandeling met BRAF-remmers vereist. d. Heeft resistentie tegen neo-adjuvante behandeling, waaronder proefpersonen met of zonder belangrijke pathologische respons en daaropvolgende PD die voldoet aan criteria voor primaire of secundaire resistentie e. Is stopgezet op behandeling met ICI('s) als gevolg van immuungerelateerde bijwerkingen Graad 3 of 4 anders dan endocriene insufficie*nties die behandelbaar zijn met hormoonvervangingstherapie, en die voldoen aan een van de volgende: i. Blijft op SD na bee*indiging van PD-(L)1-remmer in combinatie met ipilimumab of vertoont hergroei na < 12 weken na de laatste dosis ii. Heeft geen CR bereikt met enkelvoudige PD-(L)1-remmer of in combinatie van PD-(L)1 met LAG-3-remmer 9. Heeft ten minste 1 niet-ulceratieve laesie, niet langer dan 5 cm in (langste) diameter, voor intratumorale injectie(s) en meetbaar zoals gedefinieerd door iRECIST. 10. Resolutie van toxiciteit als gevolg van eerdere behandeling is teruggekeerd naar de baseline of < Graad 2, met uitzondering van alopecia of andere onomkeerbare immuungemedieerde AE's, zoals gedefinieerd door CTCAE v5.0 en SITC ICI-gerelateerde AE's (Brahmer et al, 2021). 11. Eerdere behandeling(en), toegediend door middel van IT-injectie in de laesie(s) die

geïnjecteerd moet(en) worden, waaronder met onderzoeksgeneesmiddelen, is/zijn toegestaan. Aanvullend voor fase I en fase IIa cohorten A, C en D: 12. Leeftijd ≥ 18 jaar. 13. Geschatte levensverwachting van ten minste 3 maanden. 14. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus van 0 of 1 (Bijlage B). 15. Resolutie van toxiciteit als gevolg van eerdere behandeling naar Graad < 2 (met uitzondering van alopecia en transaminasen in het geval van levermetastasen) zoals gedefinieerd door CTCAE v5.0 (Bijlage C). 16. Heeft de mogelijkheid om schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven en te voldoen aan het protocol. 17. Alle proefpersonen die zwanger kunnen worden (gedefinieerd als < 2 jaar na de laatste menstruatie of niet operatief gesteriliseerd) moeten een negatieve zeer gevoelige zwangerschapstest hebben bij de screening (urine/serum) en moeten zeer effectieve anticonceptiemethoden gebruiken volgens de richtlijnen van de EU Clinical Trial Facilitation Group vanaf het moment van ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier (ICF) tot ten minste 120 dagen na de laatste toediening van CyPep-1. De partners van proefpersonen die zwanger kunnen worden, moeten ook anticonceptiemethoden toepassen en hen wordt aangeraden geen sperma te doneren. 18. Een mannelijke deelnemer moet akkoord gaan met het gebruik van anticonceptie en mag geen sperma doneren tijdens de behandelingsperiode en ten minste 120 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. 19. Heeft adequate beenmerg-, lever- en nierfunctie: a. Bloedplaatjestelling $\geq 100 \times 10^9/l$ b. Hemoglobine $\geq 6,0$ mmol/l of 9,67 g/dl c. Absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ d. Totaal bilirubine $\leq 1,5 \times$ ULN, behalve voor proefpersonen met familiale bilirubinemie (ziekte van Gilbert) e. Serum AST en ALT $\leq 2,5 \times$ ULN ($\leq 5 \times$ ULN in het geval van levermetastasen) f. Creatinineklaring ≥ 30 ml/min (glomerulaire filtratiesnelheid [GFR] berekend volgens de CKD-EPI-formule). Voor fase IIa cohort B: Deelnemers komen alleen in aanmerking voor opname in cohort B van het onderzoek als aan alle van de volgende criteria is voldaan: Type deelnemer en ziektekenmerken 1. De deelnemer geeft schriftelijk toestemming voor het onderzoek. 2. Is ≥ 18 jaar op de dag van ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier. 3. Deelnemer heeft histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van gevorderde (niet-reseceerbaar stadium III) of gemetastaseerde (stadium IV) solide tumormaligniteit (waaronder lymfomen) die refractair zijn voor behandeling volgens standaardzorg of waarvoor geen behandeling volgens standaardzorg als toepasselijk wordt geacht. Gemetastaseerde afzettingen (waaronder cutane/subcutane laesies en gemetastaseerde afzettingen in lymfeknopen) van tumoren waar mogelijk IT-injecties kunnen worden uitgevoerd, komen in aanmerking. Puur cutane infiltraties (bv. cutane carcinomatose van borstkanker) komen niet in aanmerking. 4. Proefpersonen moeten progressie hebben vertoond bij behandeling met een anti-PD1/L1 monoklonaal antilichaam (mAb), toegediend als monotherapie of in combinatie met andere checkpointremmers of andere behandelingen. Progressie bij behandeling wordt gedefinieerd door het voldoen aan alle van de volgende criteria: a. Heeft ten minste 2 doses ontvangen van een goedgekeurde anti-PD-1/L1 mAb. b. Heeft klinische of radiologische ziekteprogressie (PD) vertoond na PD-1/L1 mAb 5. Een mannelijke deelnemer moet akkoord gaan met het gebruik van anticonceptie en mag geen sperma doneren tijdens de behandelingsperiode en ten minste 120 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. 6 Een vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking voor deelname als

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voor fase I en fase IIa cohorten A, C en D: proefpersonen die aan een van de volgende criteria voldoen bij de screening worden uitgesloten van het onderzoek: 1. Er is geen limiet aan het aantal eerder ontvangen behandelingen, maar de eerdere behandeling mag geen samenstellingen bevatten die werden toegediend via IT-injectie aan de te injecteren laesie(s), waaronder onderzoeksgeneesmiddelen. Proefpersonen met eerdere IT-behandelingen zijn toegestaan voor opname in cohort D. 2. Deelname aan een ander klinisch onderzoek binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis CyPep-1. 3. Antikankerbehandeling binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis CyPep-1 (binnen 2 weken in geval van palliatieve bestraling, binnen 1 week in geval van endocriene therapie). 4. Een grote operatieve ingreep binnen 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis CyPep-1. 5. Vaccinatie met een levend vaccin binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosis CyPep-1. 6. Verwachting van de noodzaak voor enige andere vorm van systemische of gelokaliseerde antineoplastische behandeling tijdens deelname aan dit onderzoek. Gelokaliseerde palliatieve bestraling voor pijnbestrijding is toegestaan voor tumorlaesies die niet zijn geselecteerd voor beoordeling van respons op de behandeling. 7. Klinisch bewijs van een actieve tweede maligniteit die progressie vertoont of actief behandeld moet worden, met uitzondering van curatieve behandeling van vroeg stadium (carcinoom in situ of stadium 1) carcinomen of niet-melanome huidkanker. 8. Actieve auto-immuunziekte waarvoor immunosuppressiva nodig zijn. 9. Enige andere aandoening waarvoor doorlopend systemische behandeling nodig is, hetzij met corticosteroiden (> 10 mg dagelijks prednison-equivalenten), hetzij met andere immunosuppressiva binnen 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis CyPep-1. Geïnhaleerde, intranasale of topische (alleen op gebieden buiten de geïnjecteerde laesie(s)) en fysiologische vervangingsdoseringen van dagelijks maximaal 10 mg prednison-equivalenten zijn toegestaan in afwezigheid van een actieve auto-immuunziekte. 10. Afwijkende of klinisch belangrijke stollingsparameters: a. Protrombinetijd - internationale genormaliseerde ratio (PT-INR) $\geq 1,5$ ULN b. Geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) $\geq 1,5$ ULN Proefpersonen die worden behandeld met anticoagulantia, worden uitgesloten als de stollingsparameters buiten de therapeutische interval vallen, zoals beschreven in de samenvatting van productkenmerken voor het toegediende middel. 11. Proefpersonen die anticoagulantia gebruiken met tijdelijke stop-en-start, ondersteund door laagmoleculairgewicht heparine (of andere antistollingsbehandeling naar keuze van de onderzoeker en/of volgens de lokale standaardzorg) tijdens de behandelingsperiode. 12. Bekende overgevoeligheid voor een bestanddeel van CyPep-1. 13. Eerdere allogene weefsel-/solide orgaantransplantatie, stamcel- of beenmergtransplantatie. 14. Bekend actief humaan immunodeficiëntievirus (hiv). De proefpersoon komt in aanmerking als normale niveaus van CD4 aanwezig zijn. 15. Metastasen van het centraal zenuwstelsel (CZS) die symptomatisch zijn of progressie vertonen of waarvoor huidige behandeling nodig is (bv. bewijs van nieuwe of vergrote CZS-metastase, meningitis carcinomatosa of nieuwe neurologische symptomen die kunnen worden toegerekend aan CZS-metastasen). 16. QTcF > 480 ms, voorgeschiedenis van lang of kort QT-syndroom, Brugada-syndroom of bekende voorgeschiedenis van verlengde QTc of Torsade de Pointes. 17. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven. 18. Elke ernstige en/of onstabiele bestaande medische, psychiatrische of andere aandoening die naar de mening van de onderzoeker de veiligheid van de proefpersoon, het verkrijgen

van schriftelijke geïnformeerde toestemming of het voldoen aan het onderzoeksprotocol kan verstoren. 19. Heeft een actieve acute of chronische infectie die systemische therapie vereist op het moment van CyPep-1 injectie. Opmerking: Proefpersonen die voor milde/matige infectie met orale antibiotica worden behandeld kunnen worden opgenomen in het onderzoek op basis van overleg met de medische monitor van de studie en de sponsor. Aanvullende exclusiecriteria voor fase IIa cohort C: 20. Proefpersoon is kandidaat voor een operatie aan de lever of lokale regionale behandeling van levermetastasen met curatieve intentie. 21. Naar schatting is meer dan een derde van de lever betrokken bij metastasen. 22. Er is sprake van invasieve kanker in de voornaamste bloedvaten, zoals de poortader, leverader of de vena cava. 23. Proefpersoon ondergaat momenteel of heeft minder dan 4 weken voorafgaand aan inschrijving een behandeling ondergaan die is gericht tegen levermetastasen (bv. bestraling, ablatie, embolisatie) of heeft een operatie aan de lever gehad. Exclusiecriteria specifiek voor fase IIa cohort B: Deelnemers worden uitgesloten van het onderzoek als EEN van de volgende criteria van toepassing is bij de screening: Uitsluiting op basis van zwangerschap 1. Een WOCBP die een positieve zwangerschapstest op urine heeft (binnen 72 uur) voorafgaand aan de onderzoeksbehandeling. Als de urinetest positief is of niet kan worden bevestigd als negatief, is een zwangerschapstest op serum vereist. Voorafgaande/gelijktijdige therapie 2. Heeft eerdere behandeling ontvangen met een anti-PD-1-, anti-PD-L1- of anti-PD-L2-middel of met een middel gericht tegen een andere stimulerende of co-remmende T-celreceptor (bv. CTLA-4, OX 40, CD137) maar die behandeling werd stopgezet als gevolg van een irAE van Graad 3 of hoger. 3. Heeft eerder systemische antikankerbehandeling ontvangen, waaronder onderzoeksgeneesmiddelen binnen 4 weken (binnen 1 week voor endocriene therapie) voorafgaand aan de eerste dosis CyPep-1. Let op: alle AE's van deelnemers als gevolg van een eerdere behandeling moeten zijn opgelost tot $\leq$ Graad 1 of baseline zoals gedefinieerd door CTCAE v5.0 (Bijlage C). Deelnemers met $\leq$ Graad 2 neuropathie kunnen eventueel in aanmerking komen. Deelnemers met endocrien-gerelateerde AE's Graad $\leq$ 2 die behandeling of hormoonvervanging vereisen, kunnen eventueel in aanmerking komen. Let op: als een deelnemer een belangrijke operatie heeft ondergaan, mag dit niet hebben plaatsgevonden binnen 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis CyPep-1 en moet de deelnemer voldoende zijn hersteld van de procedure en/of eventuele complicaties van de operatie voorafgaand aan initiatie van de onderzoeksinterventie. 4. Heeft eerdere (palliatieve) bestraling ontvangen binnen 2 weken voorafgaand aan initiatie van de onderzoeksbehandeling. Deelnemers moeten zijn hersteld van alle bestralingsgerelateerde toxiciteiten, geen corticosteroiden vereisen en mogen geen bestralingspneumonitis hebben. Een uitwasperiode van 1 week is toegestaan voor palliatieve bestraling ($\leq$ 2 weken bestraling) voor niet-CZS-ziekte. 5. Heeft een vaccinatie ontvangen met levend of levend-verzwakt vaccin binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosis CyPep-1. Let op: toediening van niet-levende vaccins is toegestaan. 6. Heeft eerder samenstellingen ontvangen via IT-injectie in de te injecteren laesie(s), waaronder onderzoeksgeneesmiddelen. 7. Verwachting van de noodzaak voor enige andere vorm van systemische of gelokaliseerde antineoplastische behandeling tijdens deelname aan dit onderzoek. Gelokaliseerde palliatieve bestraling voor pijnbestrijding is toegestaan voor tumorlaesies die niet zijn geselecteerd voor beoordeling van respons op de behandeling. 8. Lopende toxiciteitsvoorvallen gerelateerd aan pembrolizumab volgens de definitie van TLT. Eerdere/gelijktijdige klinische onderzoekservaring 9. Neemt momenteel deel aan of heeft deelgenomen aan een onderzoek met een onderzoeksgeneesmiddel of heeft een onderzoekshulpmiddel gebruikt binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling. Let op: deelnemers die zich

bevinden in de opvolgingsfase van een onderzoek kunnen eventueel deelnemen, mits er 4 weken zijn verstreken sinds de laats

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 30-04-2020

Aantal proefpersonen: 65

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-10-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-12-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-01-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-03-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2019-003317-33-NL
CCMO	NL71369.031.19