

Een open-label, dosisescalatie fase I/II onderzoek ter bepaling van de veiligheid, tolerantie, immunogeniciteit en de preliminaire klinische activiteit van het therapeutisch tumor vaccin PDC*lung01, al dan niet gecombineerd met anti-PD-1 behandeling, in patiënten met een niet-kleincellige longtumor (NSCLC)

Gepubliceerd: 11-03-2021 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-517429-24-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Doelstellingen: Primair:- Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van PDC*lung01-vaccinaties, toegediend op twee...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56303

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Veiligheid, immunogeniciteit & klinische activiteit van PDC*lung01 in NSCLC

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

longkanker, NSCLC

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: PDC*line Pharma SAS

Overige ondersteuning: PDC*line Pharma SAS

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anti-PD-1, dendritische, NSCLC, vaccin

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

- Optreden van dosisbeperkende toxiciteiten (dose-limiting toxicities, DLT*s)

gerelateerd aan de toediening van PDC*lung01.

Secundaire uitkomstmaten

Secundair eindpunt:

* Optreden van ernstige ongewenste voorvallen (serious adverse events, SAE*s)

en ongewenste voorvallen (adverse events, AE*s), die worden beschouwd als

gerelateerd aan de combinatie van PDC*lung01 en de anti-PD-1-therapie,

gemonitord tijdens de studiebehandeling tot 28 dagen na de laatste dosis

PDC*lung01 (cohorten A en B) of tot 21 dagen na de laatste dosis PDC*lung01

(cohort C1).*

* Optreden van ernstige ongewenste voorvallen (SAE*s) en ongewenste voorvallen

(AE*s), gemonitord tijdens de studiebehandeling tot 28 dagen na de laatste

dosis PDC*lung01 (cohorten A en B) of tot 21 dagen na de laatste dosis

PDC*lung01 (cohort C1).*

- * Meten van anti-HLA klasse I en II antilichamen in het serum. In het geval van positieve detectie wordt de allel-specificiteit van de antilichamen bepaald.
- * Ex vivo detecteren en karakteriseren van CD8+ T-cellen tegen tumorantigenen die tot stand zijn gekomen door in PDC*lung01, met flowcytometrie.
- * Objectieve responspercentage (volgens RECIST versie 1.1) voor cohort B2 en cohort C1;
- * Objectieve responspercentage (volgens iRECIST) voor cohort B2 en cohort C1;
- * Progressievrije overleving na 9 maanden volgens RECIST 1.1 en volgens iRECIST vanaf de eerste dag van toediening van anti-PD-1-antilichaam voor cohort B2 en cohort C1.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

PDC*vac is een therapeutisch kankervaccin op basis van de PDC*line, bestraald en geladen met beoogde tumorpeptiden om antitumor-T-cellen te primen en uit te breiden. Omdat de PDC*line homozygoot is voor het HLA-A*02:01-allel, zijn de peptiden die op deze specifieke APCs zijn geladen beperkt tot HLA-A*02:01.

PDC*line Pharma heeft de efficiëntie en potentie aangetoond van PDC*vac om tumor specifieke cytotoxische T-cellen te primen en uit te breiden, specifiek voor verschillende tumorantigenen, waaronder neo-antigenen, uit verschillende bronnen van menselijke mononucleaire cellen, waaronder cellen van kankerpatiënten, in vitro en in vivo in gehumaniseerde muismodellen.

PDC*vac is momenteel verkrijgbaar in twee geneesmiddelen voor kankeronderzoek: PDC*mel (ook wel GeniusVac-Mel4 genoemd), ontwikkeld voor melanoom en PDC*lung01 voor niet-kleincellige longkanker (NSCLC).

Anti-PD-1-antilichamen zijn recentelijk eerstelijns standaardbehandelingen van melanoom en NSCLC geworden. Remming van PD-L1 of PD-1 is echter niet voldoende voor een optimale antitumor-activiteit bij sommige patiënten. Daarom vormen

strategieën om de immuunrespons van naïeve en geheugen CD8 T-cellen tegen tumorantigenen te versterken een unieke mogelijke benadering om de werkzaamheid van immuun checkpointremmers en in het bijzonder van anti-PD-1 te versterken.

De potentiële synergie tussen peptide-geladen PDC*line-cellen en anti-PD-1-antilichaam in expanderende antigeen-specifieke T-cellen is daarom ex vivo onderzocht met cellen van de patiënt en de resultaten toonden duidelijk aan dat anti-PD-1 sterk synergetisch werkt met peptide-geladen PDC * line en triggert krachtige versterking van tumorspecifieke CD8 + T-cellen van kankerpatiënten.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-517429-24-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Doelstellingen:

Primair:

- Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van PDC*lung01-vaccinaties, toegediend op twee dosisniveaus als monotherapie of tijdens onderhoudsbehandeling met pemetrexed (voor adenocarcinomen in Cohort A1 en Cohort A2) of tijdens behandeling met anti-PD-1-therapie (Cohort B1, Cohort B2 and Cohort C1).

Secundair:

- * Evalueren van de veiligheid van het gecombineerde gebruik van PDC*lung01 met anti-PD-1-therapie;
- * Documenteren van aanvullende indicatoren van de veiligheid/verdraagbaarheid;
- * Evalueren van de humorale allogene immuunrespons tegen PDC*line-cellen;
- * Evalueren van de specifieke T-cel-respons tegen de antigenen in het PDC*lung01-vaccin; en
- Documenteren van de voorlopige klinische activiteit.

Onderzoeksopzet

Open-label, multicenter fase I/II-studie met dosisescalatie

Ongeveer 70 evalueerbare patiënten gepland om op te nemen in de volgende 4 cohorten:

A1 (LD): 14×10^6 cellen PDC*lung01

A2 (HD): 140×10^6 cellen PDC*lung01

B1 (LD): 14×10^6 cellen PDC*lung01 + anti-PD-1

B2 (HD): 140×10^6 cellen PDC*lung01 + anti-PD-1

C1 (HD+Boost): 140×10^6 cellen PDC*lung01 + anti-PD-1 and 70×10^6 cellen PDC*lung01 + anti-PD-1

Onderzoeksproduct en/of interventie

Testproduct: PDC*lung01 bevat, in vergelijkbare delen, zeven werkzame stoffen, gemaakt van bestraalde humane plasmacytoïde dendritische cellen (PDC) elk afzonderlijk opgeladen met een verschillend synthetisch peptide, gecodeerd door een longtumorantigeen, namelijk NY-ESO-1, MAGE-A3, MAGE-A4, Multi-MAGE (een epitoom die veel voorkomt bij MAGE-A-antigenen), SURVIVIN, MUC1 of een peptide afgeleid van het Melan-A antigeen. Doses: 14×10^6 (LD) of 140×10^6 (HD) cellen per toediening, gelijk verdeeld (2 x 1,5ml) voor twee injectieroutes (IV en SC), 6 toedieningen met een week ertussen. Naast de HD-toedieningen krijgt het C1-cohort herhaalinjecties met 70×10^6 (HD) cellen per toediening, 1,5 ml, 6 toedieningen met een tussenpoos van drie weken. Twee opeenvolgende toedieningen: subcutaan gevolgd door intraveneus. De herhaalinjecties zullen alleen intraveneus toegediend worden. Duur van de behandeling: gepland voor 6 weken, 25 weken voor Cohort C1

Inschatting van belasting en risico

Last/risico's:

De momenteel verwachte risico's zijn:

- Huidreacties op de injectieplaats: erytheem, roodheid, verharding en zwelling na de injectie.
- Bovendien kunnen er, net als bij traditionele vaccinaties, lokale reacties zijn: pijn op de injectieplaats, spierpijn, gevoeligheid, vitiligo (pigmentatie huidreactie) en jeuk.
- Reacties die verband houden met de toediening van vaccins: vermoeidheid, flauwvallen, hoofdpijn en/of koorts.

Dit is de eerste keer dat PDC * lung01 bij mensen wordt toegediend. Tijdens eerdere onderzoeken, uitgevoerd door andere onderzoeksteams naar immunotherapiebehandelingen tegen kanker die dendritische cellen bevatten, werden kleine gebeurtenissen waargenomen zoals reacties op de injectieplaats, vermoeidheid, spierpijn en hoofdpijn. Een geneesmiddel in ontwikkeling dat vergelijkbaar is met PDC * lung01 maar ontwikkeld is om melanoom te behandelen, werd subcutaan toegediend aan deelnemers. De meeste bijwerkingen waren tijdelijke huidreacties.

Verwacht voordeel:

Het doel van PDC * lung01-behandeling is om de CD8 T-cellen van patiënten die specifiek zijn voor tumorantigenen te primen en te stimuleren, en door dat te doen om de werkzaamheid (verlenging van het responspercentage en progressievrije overleving) van immuun checkpointremmers en in het bijzonder van anti- PD-1.

Contactpersonen

Publiek

PDC*line Pharma SAS

Avenue du Maquis du Grésivaudan 29
La Tronche 38701
FR

Wetenschappelijk

PDC*line Pharma SAS

Avenue du Maquis du Grésivaudan 29
La Tronche 38701
FR

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)

Prescreening:

Gedocumenteerde HLA-A*02:01 positiviteit en afwezigheid van anti-HLA-antilichamen tegen HLA-moleculen tot expressie gebracht door de PDC*line (zie protocol paragraaf 14.9.2), nadat de patiënt schriftelijk geïnformeerde toestemming heeft gegeven.

Alleen patiënten die voldoen aan de 2 hierboven genoemde criteria bij de prescreening mogen doorgaan naar de screeningperiode.

Screening:

1. Patiënten met histologisch bewezen of cytologisch bewezen niet-kleincellige longkanker (non-small-cell lung cancer, NSCLC). Het stadium van de ziekte wordt geëvalueerd volgens de classificatie van de American Joint Committee on Cancer,

8th edition.

a. Voor de dosisesescalatiefase (Cohort A1 en Cohort A2): een periode van ten minste 4 weken na de laatste toediening van de standaardzorg (standard of care, SOC) behandeling/standaard therapeutische interventie is vereist vóór de toediening van de eerste studiedosis:

(i) Stadium IIa/IIb/IIIa NSCLC na radicale chirurgie (R0 resectie) en, indien van toepassing, na adjuvante op platina gebaseerde chemotherapie, of

(ii) Stadium IV histologisch of cytologisch bevestigd geval van epidermoïd (plaveiselcel) longcarcinoom na 4 kuren op platina gebaseerde therapie, indien gerichte behandelingsopties niet waren aangewezen of

(iii) Stadium IV histologisch of cytologisch bevestigd geval van adenocarcinoom (niet-plaveiselcel) longkanker na 4 tot 6 cycli pemetrexed in combinatie met platina, indien gerichte behandelingsopties niet waren aangewezen

(iv) Populaties (ii) en (iii) die vroegtijdig zijn gestopt met chemotherapie, na ten minste 2 cycli op platina gebaseerde therapie, ongeacht de reden, EN die gedocumenteerde stabiele ziekte of een partiële/complete respons hebben.

b. Voor de anti-PD-1-immunotherapie (Cohort B1, Cohort B2 en Cohort C1):

De patiënt heeft eerstelijns gemetastaseerde stadium IV NSCLC meetbare ziekte en begint met anti-PD-1. De intentie en de beslissing om de anti-PD-1-monotherapie als SOC (TPS $\geq$ 50%) voor te schrijven, ervan uitgaand dat er geen gerichte mutatie is gedetecteerd, na standaard NGS-onderzoek, indien toepassing, en er dus geen gerichte behandelingsoptie is aangewezen, moet zijn genomen door de onderzoeker vóór en ongeacht de deelname van de patiënt aan de studie. Radiotherapie/chemoradiotherapie voor voorafgaand stadium III NSCLC is toegestaan indien het behandelingsvrije interval >1 jaar is.

2. ECOG-prestatiestatus 0 of 1.

3. Adequate nier- en leverfunctie zoals hieronder gedefinieerd:

- Serumcreatinineklaring >50 ml/min (Cockcroft-Gault-formule)

- Bilirubine $\leq 1,5$ keer de bovengrens van de normaalwaarde (upper limit of normal, ULN)

- Aspartaattransaminase (ASAT) en alaninetransaminase (ALAT) $\leq 2,5$ keer ULN (maximaal 5 keer ULN is toegestaan bij aanwezigheid van levermetastasen).

4. Adequate hematologische functie zoals hieronder gedefinieerd:

- aantal trombocyten $\geq 70 \times 10^9/l$;

- aantal witte bloedcellen $\geq 2,5 \times 10^9/l$ met lymfocyten $\geq 1 \times 10^9/l$ bij screening of bij baseline en absoluut aantal neutrofielen $\geq 1,5 \times 10^9/l$;

- hemoglobine ≥ 90 g/l

5. Patiënt moet bereid zijn een bloedstaal te laten afnemen bij baseline voor telling van leukocyten, cellulaire allogene respons en immuun-monitoring van 100 ml in totaal (bij één of twee bloedafnames).

6. Voor patiënten met hersenmetastasen:

- Metastasen in het centraal zenuwstelsel zijn niet symptomatisch of zijn behandeld,

- Proefpersonen met symptomatische CZS-metastasen mogen geen corticosteroïden meer gebruiken of moeten een stabiele of afnemende dosis van ≤ 10 mg per dag prednison (of gelijkwaardig) gebruiken gedurende ten minste 2 weken vóór

baseline.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Gemengde kleincellige en niet-kleincellige histologische kenmerken.
2. Patiënt heeft gedocumenteerd bewijs van een EGFR-mutatie, ALK-fusie of ROS1-fusie (in overeenstemming met de huidige ESMO-richtlijnen voor de klinische praktijk) of een mutatie waarvoor gerichte behandelingsopties aangewezen zouden zijn, volgens SOC.
3. Patiënt heeft immunotherapie of een experimenteel geneesmiddel gekregen binnen 4 weken vóór de eerste dosis PDC*lung01. Chemoradiotherapie met consolidatie durvalumab voor eerdere stadium III ziekte.
4. Patiënten met ziekte in stadium IV die voorafgaande radiotherapie hebben gekregen (met uitzondering van palliatieve radiotherapie, bijv. bestraling van de hersenen). Palliatieve radiotherapie voor stadium IV ziekte moet één week voor baseline voltooid zijn en voor bestraling van de hersenen is een venster van 2 weken vereist.
5. Patiënt zonder hersenmetastasen die systemische corticosteroïden krijgt in een dosis van meer dan 10 mg/dag (prednison of gelijkwaardig) gedurende de screeningperiode (toediening door middel van neusspray, topische oplossing of orale inhalatie is niet systemisch en is daarom toegestaan).
6. Patiënt heeft een medische voorgeschiedenis van een andere vorm van kanker dan NSCLC, met uitzondering van de volgende: (i) niet-melanome huidkanker met volledige resectie, (ii) adequaat behandeld carcinoom in situ, (iii) andere vorm van kanker behandeld zonder aanwijzingen voor ziekte gedurende ten minste vijf jaar met uitzondering van pT1-2 prostaatkanker met Gleason-score <6 en oppervlakkige blaaskanker.
7. Bekende hepatitis B- en/of C-infectie (testen niet vereist).
8. Bekend positief voor humaan immunodeficiëntievirus (hiv, testen niet vereist).
9. Congestief hartfalen dat of hypertensie die niet onder controle is, instabiele hartziekte (coronair vaatlijden met instabiele angina pectoris of myocardinfarct binnen 6 maanden vóór de baseline) of ventrikularitmieën die niet onder controle zijn op het moment van inschrijving voor de studie (atriumfibrilleren of atriumflutter is aanvaardbaar).
10. Voorgeschiedenis van splenectomie of bestraling van de milt.
11. Voor vrouwelijke patiënten: zwangerschap of borstvoeding.
12. Alle aandoeningen, waaronder actieve auto-immune ziekte of actieve immunodeficiëntie, die volgens de onderzoeker de veiligheid van de patiënt in gevaar zouden kunnen brengen, of die het effect van het studiegeneesmiddel of de beoordeling van het studieresultaat kunnen verstoren. Patiënten met vitiligo, diabetes type I, psoriasis (waarvoor in de afgelopen 12 maanden geen behandeling met psoraleen plus ultraviolet A-bestraling, methotrexaat, retinoïden, of orale corticosteroïden nodig was) of een voorgeschiedenis van

auto-immune thyroïditis worden niet uitgesloten.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	16-11-2021
Aantal proefpersonen:	11
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen allogeen
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ALIMTA
Generieke naam:	Pemetrexed
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	KEYTRUDA
Generieke naam:	Pembrolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	PDC*lung01
Generieke naam:	PDC*lung01

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-03-2021

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-05-2021

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-07-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-08-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-11-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-11-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-07-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum:	25-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2023
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:	04-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2023
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
CTIS	CTIS2024-517429-24-00
EudraCT	EUCTR2018-002382-19-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03970746
CCMO	NL76134.000.21