

Fase I study: bepalen van toxiciteit en immuniteit van het p53 synthetisch lange peptiden vaccin gecombineerd met Interferon-alfa in patiënten behandeld voor dikkedarm en rectum kanker

Gepubliceerd: 20-07-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Primaire doelstelling: bestuderen of het toedienen van het p53-SLP vaccin in combinatie met injectie met Interferon-alfa veilig is en in staat is een sterke (direct ex-vivo) p53-specifieke CD4+ T cel response te induceren
Secundaire doelstellingen:...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON33981

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

p53-SLP vaccin in combinatie met IFN α

Aandoening

- Maagdarmslansneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

colorectale kanker, dikkedarm en rectum kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ISA pharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: colorectaal kanker, lange peptiden, p53, vaccinatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid zal tijdens de hele studie worden bepaald door alle bijwerkingen te verzamelen volgens de CTC versie 3.0. Immunogeniciteit zal door een reeks van complementaire immunologische experimentele toetsen worden bepaald die zich concentreren op p53-specifiek T-cel proliferatie, kwantificeren van de hoeveelheid IFN γ productie van circulerende T cellen, Th1/th2 cytokine productie en p53 eiwiterkenning door circulerende en naar de vaccinatieplaats gemigreerde T cellen. Echter het primaire eindpunt wordt bepaald door inductie van aantal ex-vivo detecteerbare p53-specifieke CD4+ T-cellen, gedefinieerd door het percentage CD3+CD4+ T cellen dat de activeringssignalen CD154 en CD137 opreguleren na p53 antigeen stimulatie in vers geteste PBMC als gemeten door multiparameter flowcytometry. Het immunologische eindpunt is geslaagd indien een combinatie van het p53-slp vaccin met subcutaan injectie van interferon-alfa in staat is tot inductie van een rechtstreeks ex-vivo detecteerbare p53-specifiek CD4 + T-cel response in ten minste 70% van de gevaccineerde patiënten.

Secundaire uitkomstmaten

Het secundaire eindpunt is geslaagd als combinatie van het p53-slp vaccin met

subcutane injectie van interferon-alfa in staat is tot het aanzetten van een uitgesproken Th1 reactie in de gevaccineerde patiënten. Th1 response wordt gedefinieerd als het aantal IFN γ producerende T cellen in ELISPOT of het aantal IFN γ producerende p53-specifieke T cellen bepaald m.b.v. multiparameter flow cytometry ofwel het aantal IFN γ in het supernatant van de proliferatie assay. Allen waren laag in onze vorige trial.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dikkedarmkanker is de tweede meest frequente kanker in Nederland. Ondanks behandeling sterven 45% van alle dikkedarm kankerpatiënten binnen 5 jaar. Inspanningen om overleving van patienten met dikkedarmkanker te verbeteren hebben slechts beperkt effect gehad. Het p53 eiwit is vaak gemuteerd in darmkanker wat resulteert in overexpressie van het p53 eiwit, terwijl het in normale cellen niet tot expressie komt. Deze overexpressie maakt het mogelijk dat p53 gebruikt kan worden ten bate van immunotherapie van colorectale tumoren. In een recente fase I studie hebben wij aangetoond dat vaccinatie met p53 synthetische lange peptides (p53-SLP) een systemische p53 specifieke T helper (Th) cel reactie veroorzaakt in de meerderheid van de patienten. Ondanks de inductie van p53-specifieke T-cell immuniteit in gevaccineerde patiënten, zijn de p53-specifieke T helper reacties te zwak om een efficiënte anti-tumor response te kunnen induceren, aangezien zij met een zwakke Th1 polarisatie zijn geassocieerd. Het meest waarschijnlijk is dit toe te schrijven aan het feit dat het vaccin p53-SLP geen activerende component voor Dendritische Cellen (DC) bevatte. DC-activerende middelen, zoals Interferon-alfa (IFN α) zijn bekend voor hun capaciteit om inductie van T cell responses te versterken.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: bestuderen of het toedienen van het p53-SLP vaccin in combinatie met injectie met Interferon-alfa veilig is en in staat is een sterke (direct ex-vivo) p53-specifieke CD4+ T cel response te induceren

Secundaire doelstellingen: bestuderen of de combinatie van het p53-SLP vaccin in combinatie met Interferon-alfa in staat is een significant sterkere p53-specifieke Th1 response te induceren vergelen met de resultaten van

gevaccineerde patiënten in onze vorige trial

Onderzoeksopzet

Observationeel fase I onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Geincludeerde patiënten zullen 2 maal gevaccineerd worden. Het vaccin bestaat uit 9 synthetische lange peptides, 300 µg per peptide bestaan, opgelost in DMSO/20 mM PBS/Montanide ISA 51 20/30/50 v/v/v dat onderhuids in één van de armen wordt geïnjecteerd. De inentingën zullen met een interval van drie weken worden gegeven. Eén uur na vaccinatie wordt pegylated IFN α ; (Pegintron, Schering-Plough) in nabijheid van de vaccinatieplaats gespoten.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten zullen vijf keer extra de polikliniek bezoeken in een periode van vier maanden, in vergelijking tot routine controle na behandeling aan een dikkedarm tumor. Tijdens de bezoeken, zullen patiënten twee keer gevaccineerd worden met het p53-SLP vaccin in combinatie met interferon-alfa, er wordt bloed afgenomen (2 keer 215 mL en 3 keer 15 mL), een huidbiopt van de tweede vaccinatieplaats wordt afgenomen. Resultaten van twee eerdere fase I/II vaccinatie trials, in patiënten met dikkedarm en ovarium kanker hebben aangetoond dat het p53-SLP vaccin veilig is. Wij verwachten dat bijwerkingen in deze trial voornamelijk bestaan uit zwelling en roodheid van de vaccinatieplaats, veroorzaakt door vaccin geïnduceerde immuun respons.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Postbus 9600
2300 RC Leiden
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Postbus 9600

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)

- patiënten van 18 jaar of ouder
 - patiënten die aan het protocol willen en kunnen voldoen en een toestemmingsverklaring kunnen en willen geven, in overeenstemming met de wet-en regelgeving
 - histologisch bewezen colorectaal carcinoom
 - Minimaal 1 maand na laatste behandeling
 - levensverwachting > 6 maanden
- Patienten WHO performance < 2
- labwaarden op baseline: witte bloedcellen > 3000 x 10⁹/l, lymfocyten > 1000 x 10⁹/l, bloedplaatjes > 100 x 10⁹/l, HIV-negatief en Hepatitis B-negatief
 - patiënten die kinderen kunnen krijgen moeten een negatieve zwangerschapstest hebben en instemmen met het gebruik van effectieve anticonceptie gedurende de volledige behandeling en de follow-up periode van de studie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- geschiedenis van een auto-immuunziekte of een andere systemische ziekte die de immunocompetentie van de patiënt zou kunnen beïnvloeden, of patiënten die immunosuppressieve therapie krijgen, inclusief transplantaat-ontvangers
- geschiedenis van een tweede maligniteit, behalve curatief behandelde lage-graad tumoren met een histologie die gedifferentieerd kan worden van colorectale tumoren
- radiotherapie, chemotherapie of andere immunosuppressiva, toegediend binnen 4 weken

voorafgaand aan de inclusievisite

- deelname aan een onderzoek met een onderzoeksgeneesmiddel binnen 30 dagen

voorafgaand aan de inclusievisite

- een conditie die naar de mening van de onderzoeker kan interfereren met de uitvoering van de studie

- Eerdere deelname p53 gerichte immunotherapie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 01-09-2009

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: PEGintron

Generieke naam: Peginterferon-alfa-2b

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-07-2008

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-01-2009

Soort: Eerste indiening

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	EUCTR2008-004611-35-NL
CCMO	NL24089.000.08