

Intradermale DNA vaccinatie voor het verkrijgen van tumorspecifieke immuniteit bij patiënten met stadium IV melanoom: een fase I trial

Gepubliceerd: 04-06-2008 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

Primaire eindpunten: 1. Het bestuderen van de toxiciteit van naakt DNA vaccin coderend voor CD8+ T cel epitoot van het melanosomale eiwit MART-1 dat genetisch is gefuseerd met een codon-geoptimaliseerde versie van domein-1 van tetanus toxine fragment...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35508

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DNA vaccinatie bij gemetastaseerd melanoom

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

melanoom; huidkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: NKI-AVL

Overige ondersteuning: KWF kankerbestrijding

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: DNA vaccin, fase I studie, intradermaal, melanoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten:

- 1.) Dosislimiterende toxiciteit van vaccinatie met pDERMATT
- 2.) Onacceptabele toxiciteit van intradermale vaccinatie met behulp van tattooeage.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten:

- 1.) Aanwezigheid van MART-1-reactive T cellen na vaccinatie in bloed en huidbiopten van de vaccinatieplaats
- 2.) Het optreden van objectieve responsen tijdens na behandeling

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Uitgezaaid melanoom heeft een slechte prognose. Met standaard chemotherapie bestaande uit dacarbazine of temozolomide kunnen objectieve responskansen van 10-15% worden bereikt, die zelden van lange duur zijn. Derhalve is de behoefte aan nieuwe behandelingsstrategieën groot. De meeste strategieën die worden ontwikkeld richten zich op het versterken van een melanoom-reactieve immuunrespons. Naakt DNA vaccinatie blijkt in modellen een krachtige en veilige

strategie voor het opwekken van een vaccin-specifieke immuunrespons. Recent werd in ons laboratorium een methode ontwikkeld om een DNA vaccin in de opperheid aan te brengen. Hiervoor maken we gebruik van een permanent make-up of tattooage-apparaat, waarmee het DNA via duizende microgaatjes in de huid kan worden gebracht. Deze methode is ontwikkeld in een muismodel en vervolgens gevalideerd in een 'non-human primate' model. Deze strategie is veilig en veelbelovend en zou derhalve in patiënten met eindstadium melanoom, met ziekte progressie tijdens of na eerdere chemotherapie moeten worden getest. Het DNA vaccin een minimaal bacterieel niet overdraagbaar plasmide coderend voor een fusie-eiwit van het niet-toxische domein-1 van tetanus toxine fragment c en een MART-1 peptide (pDERMATT).

Doel van het onderzoek

Primaire eindpunten:

1. Het bestuderen van de toxiciteit van naakt DNA vaccin coderend voor CD8+ T celepitoop van het melanosomale eiwit MART-1 dat genetisch is gefuseerd met een codon-geoptimaliseerde versie van domein-1 van tetanus toxine fragment c (pDERMATT), door dosisesescalatie in stadium IV melanoompatiënten met ziekteprogressie tijdens of na standaard chemotherapie.
2. Het bestuderen van de toxiciteit van een nieuwe vorm van epidermale DNA vaccin toediening door middel van een permanent make-up of tattooage-apparaat.

Secundaire eindpunten:

- 1.) Het bestuderen van de effectiviteit van deze DNA vaccinatie in het opwekken van een tumor-reactieve T cel immuunrespons gemeten in bloed en de vaccinatieplaats.
- 2.) Objectieve respons volgens RECIST
- 3.) Progressievrije en totale overleving

Onderzoeksopzet

Het betreft hier een fase I klinische trial met dosisesescalatie.
Dosisniveau's: 0.5 mg DNA, 1 mg DNA, 2 mg DNA, 4 mg DNA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Intradermale toediening van plasmide DNA (TTFC-MART1 (26-35)) met behulp van een permanent make-up of tattooage-apparaat op dagen 0, 3 en 6 gevolgd door een boost vaccinatie na 4 weken.

Inschatting van belasting en risico

Includeerbare patiënten zullen indien mogelijk een biopsie ondergaan van een melanoomuitzaaiing om te onderzoeken of de tumorcellen MART-1 en HLA klasse I positief zijn. Indien dit wordt bevestigd ondergaan patiënten intradermale DNA vaccinaties op dagen 0, 3 en 6 en boost vaccinatie op dagen 28, 31 en 34. Op tijdstippen week 1, 3, 4, 6, 8, 12 en 16 zullen patiënten worden gezien op de polikliniek voor anamnese, lichamelijk onderzoek en evaluatie van toxiciteit. Bloed en urinemonsters zullen worden afgenomen en ingevroren voor verdere analyse. Voor aanvang van de vaccinatie, op dag 14 en 42 zal een stansbiopsie van de vaccinatieplaats worden genomen en op dag 42 ook van een niet-vaccinatieplaats.

Voor deze groep patiënten bestaat er geen standaard behandeling. De mediane overleving bedraagt minder dan 6 maanden. Wereldwijd worden vele onderzoeken gedaan naar strategieën voor het opwekken van melanoom-reactieve immuunresponsen en in het algemeen zijn deze behandelingen niet toxisch. DNA vaccinatie is zo'n strategie, en wordt zowel in Nederland als daarbuiten als veilig beschouwd. Het vaccin dat in deze studie wordt gebruikt bevat geen factoren die integratie faciliteren. Voorts bevat de DNA geen sequenties die tot replicatie kunnen leiden, of die deel van virussen of bacteriën zouden kunnen worden. Preklinische gegevens laten zien dat intradermale DNA vaccinatie dmv tattooage potenter is dan klassieke intramusculaire DNA vaccinatie.

Tattooage van de huid is een geaccepteerde methode voor het behandelen van littekens en wordt gebruikt na borstreconstructieve chirurgie na borstamputatie (tepeltattooage). DNA tattooage kan een brandend gevoel geven ten tijde van de vaccinatie, dat ophoudt zodra de tattooage wordt gestopt. Met behulp van deze methode wordt DNA voornamelijk in de opperhuid gedeponeerd, zodat de kans op verspreiding naar andere weefsels erg klein is.

We beschouwen de fysieke belasting van deze behandeling mild. De intensieve controles en testen zijn standaard voor patiënten die in fase I studies worden behandeld.

Contactpersonen

Publiek

NKI-AVL

Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

NKI-AVL

Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam
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)

- leeftijd boven 18 jaar
- Performance status: WHO 0 of 1
- Levensverwachting van tenminste 3 maanden
- histologisch of cytologisch bewezen gemetastaseerd melanoom
- Expressie van MART-1
- HLA-A*0201 positief
- Evalueerbare ziekte
- Ziekteprogressie na eerdere chemotherapie
- Adequate beenmerg, nier en leverfuncties
- Bereid om studieprocedures te ondergaan

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerdere MART-1-specifieke immunotherapie
- Ernstige cardiale, pulmonale of metabole ziekte
- Symptomatische hersenmetastasen

- Gebruik van systemische steroïden of andere immunosuppressiva
- Gebruik van orale anticoagulantia
- Andere vorm van kanker, behoudens basaalcelcarcinoom of cervix CIS
- Ernstige infecties waarvoor antibiotische therapie nodig is
- Borstvoeding of zwangerschap
- Niet bereid tot het nemen/gebruiken van adequate anticonceptie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 09-01-2009

Aantal proefpersonen: 15

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: geen

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-06-2008

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-09-2008

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2010
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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2008-000100-91-NL

NL20284.000.08