

Een gerandomiseerde gecontroleerde studie naar de effecten van imiquimod, een TLR 7 Activating Agent naar de HPV16-specifieke immuunrespons, volgend op een HPV16 E6/E7 synthetisch lange peptiden vaccinatie bij vrouwen met hoog-gradige vulvaire/vaginale intra-epitheliale neoplasieën, positief voor het humaan papilloma virus type 16.

Gepubliceerd: 17-03-2008 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

Primaire doel: Het vergelijken van de immunologische respons op vaccinatie met HPV16 E6 en E7 synthetisch lange peptiden plus toediening van imiquimod op de vaccinatieplaats met vaccinatie zonder toediening van imiquimod. Secundaire doel: Het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Voortplantingsorgaan- en urogenitale neoplasmata, geslacht niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35679

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HPV16 E6/E7 SLP vaccin en imiquimod bij hoog-gradige VIN/VaIN

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Morbus Bowen, vulvaire en vaginale intra-epitheliale neoplasie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ISA Pharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: HPV, imiquimod, vaccinatie, VIN/VaIN

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de evaluatie van de systemische immunologische response.

De volgende criteria worden gebruikt voor deze evaluatie:

- proportie van patiënten dat een directe ex-vivo aantoonbare CD8+ T-cel respons ontwikkelt na 4 vaccinaties

Aldara Subprotocol Amendment 1, 19 April 2010:

Beschrijvende statistiek zal gebruikt worden om de (verandering in) gemeten parameters te kwantificeren.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

De veiligheid wordt bepaald gedurende de gehele studie door het verzamelen van

alle bijwerkingen (met een focus op reacties op de plaats van toediening) en vitale lichaamsfuncties en chemische en hematologische parameters in het bloed bij baseline, voor de derde vaccinatie, en 3 weken na de laatste vaccinatie.

Immunologische parameters zijn proliferatie, cytokine-productie en eiwitherkenning door circulerende en vaccinatieplaats- of "lesion-homing" HPV16-specifieke T-cellen.

De klinische respons wordt 3 maanden en 12 maanden na de laatste vaccinatie bepaald.

Voor de evaluatie van de respons worden de laesies beschreven en bi-dimensionaal gemeten, door dezelfde gekwalificeerde onderzoeker. Daarnaast zullen de laesies door middel van digitale fotografie gevolgd worden.

Aldara Subprotocol Amendment 1, 19 April 2010:

Niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een Humaan Papillomavirus (HPV)16 infectie kan een chronische afwijking veroorzaken in de epitheellaag van de vulva en/of vagina, bekend als vulvaire intra-epitheliale neoplasie (VIN) en vaginale intra-epitheliale neoplasie (VaIN). Patiënten hebben vaak een zwakke of geen spontane HPV-specifieke T-cel respons, waarvan gedacht wordt dat die belangrijk is bij het opruimen van de infectie en ziekte.

Van vaccinatie met HPV16 E6 en E7 lange peptiden is bekend dat het een systemische HPV16-specifieke type 1 (IFN gamma) en type 2 (IL-5) CD4+ T-cel respons induceert, dat geschikt lijkt om dit gebrek te overwinnen.

Echter, de CD8+ T-cel respons was zwak en alleen detecteerbaar na in-vitro stimulatie. Om de grootte van de CD8+ T-cel respons te vergroten, zou het toedienen van imiquimod (een TLR7 ligand) op de vaccinatieplaats gunstig kunnen

zijn. Bovendien zou dit de "homing" van CD4+ en CD8+ HPV-16 specifieke T-cellen naar de plaats van de ziekte verhogen.

Aldara Subprotocol Amendment 1, 19 April 2010:

Naar aanleiding van de analyse van een Serious Adverse event in de HPV01/01 studie, waarin een jonge vrouw is overleden aan een acuut myocardinfarct kort na de tweede vaccinatie, is er een discussie ontstaan of het vaccin dit event geïnitieerd zou kunnen hebben. De patiënte leek te lijden aan ernstige coronaire atherosclerose, die dit event waarschijnlijk voldoende kon verklaren. Echter, omdat bekend is dat inflammatoire mediators (cytokines) coagulatie-activatie kunnen induceren, heeft dit event geleid tot de behoefte om te onderzoeken of dit het geval is bij het HPV16 E6/E7 SLP vaccin. Daarom zullen er ook markers voor coagulatie-activatie gemeten worden in deze studie.

Het doel is om de kennis te verbeteren over mogelijke adverse events van het vaccin, zodat de risico's voor toekomstige klinische studies beter ingeschat kunnen worden.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

Het vergelijken van de immunologische respons op vaccinatie met HPV16 E6 en E7 synthetisch lange peptiden plus toediening van imiquimod op de vaccinatieplaats met vaccinatie zonder toediening van imiquimod.

Secundaire doel:

Het vergelijken van de veiligheid en de klinische respons op vaccinatie met HPV16 E6 en E7 synthetisch lange peptiden plus toediening van imiquimod op de vaccinatieplaats met vaccinatie zonder toediening van imiquimod.

Aldara Subprotocol Amendment 1, 19 April 2010

Primaire Doel:

- het onderzoeken van de acute ontstekingsreactie na vaccinatie met het HPV16 E6/E7 SLP vaccin
- het onderzoeken of de acute ontstekingsreactie na vaccinatie met het HPV16 E6/E7 SLP vaccin coagulatie-activatie induceert

Onderzoeksopzet

Een gerandomiseerd, gecontroleerd, parallele groep, fase I/II onderzoek.

Aldara Subprotocol Amendment 1, 19 April 2010:

Een exploratieve analyse in een lopend Fase 2 onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het vaccin bestaat uit HPV16 E6 and E7 synthetisch lange peptiden (ISA-HPV-01) in DMSO / 20 mM PBS / Montanide ISA 51 20/30/50 v/v/v. De dosis is 300 µg / peptide, die in 2 aparte subcutane injecties wordt toegediend: één met 7 E6 peptides en één met 2 E6 plus alle 4 E7 peptides. Alle patiënten worden 4 keer gevaccineerd met steeds 3 weken tussen de vaccinaties. Patiënten worden gerandomiseerd naar één van de twee armen: arm 1 krijgt een lokale toediening van imiquimod op de vaccinatieplaatsen 1 uur en 48 uur na iedere vaccinatie; arm 2 krijgt niets toegediend op de vaccinatieplaats. Aldara Subprotocol Amendment 1, 19 April 2010: Patiënten krijgen geen behandeling als onderdeel van deze studie.

Inschatting van belasting en risico

Het aantal visites is 9, gedurende een periode van ongeveer 14 maanden. Tijdens 4 visites wordt de vaccinatie toegediend in bovenarmen of dijbenen (2 vaccinaties per keer) en wordt een infuus ingebracht. Tijdens de screening visite en de vaccinatie-visites (Voor, 15 minuten, 1 uur en 4 uur na de vaccinatie) wordt de pols, bloeddruk, ademhalingsfrequentie en lichaamstemperatuur gecontroleerd. Daarnaast wordt speciale aandacht besteed aan verschijnselen die kunnen wijzen op een allergische reactie (15 min, 1 uur en 4 uur na de vaccinatie).

Eén uur en 48 uur na de vaccinatie wordt imiquimod op de vaccinatieplaats gesmeerd.

De volgende procedures worden uitgevoerd: 4 maal bloedafname (totaal 400 ml), 5 maal een zwangerschapstest, maal een patientendagboekje voor bijwerkingen, 6 maal lichamelijk onderzoek, 3 maal een biopsie van de VIN/VaIN laesie, 1 maal een biopsie op beide plaatsen van de laatste vaccinatie, 3 maal controle van de VIN/VaIN laesie.

Bij eerder onderzoek is het vaccin tot op heden in de meeste patiënten veilig gebleken. Van eerdere studies in mensen is bekend dat er na vaccinatie vaak een rode verkleuring en verdikking van de huid ter hoogte van de injectieplaats kan ontstaan. Op de dag van de vaccinatie kunnen wat griepachtige verschijnselen en kortdurende koorts optreden.

In een aantal patiënten is kort na toedienen van het vaccin een allergische reactie opgetreden die gepaard ging met jeuk, zwelling van de oogleden/ lippen, en in een sporadisch geval met benauwdheid. De allergische reactie kan goed met medicamenten worden behandeld. De verdikking/ verkleuring van de huid ter hoogte van de vaccinatieplaatsen kan gedurende langere tijd, weken tot maanden en mogelijk nog langer, blijven bestaan. In zeldzame gevallen is een pijnlijke huidzwelling ontstaan die gepaard ging met verschijnselen van een infectie.

Imiquimod wordt over het algemeen goed verdragen. Bekende bijwerkingen zijn huidreacties op de plaats van aanbrengen, griepachtige verschijnselen, hoofdpijn, en spierpijn. Omdat er maar weinig imiquimod gebruikt zal worden tijdens het onderzoek, worden er weinig bijwerkingen verwacht.

Het onderzoek is groepsgebonden.

Aldara Subprotocol Amendment 1, 19 April 2010:

Het aantal extra visites voor het subprotocol is 2.

Na de eerste en tweede vaccinatie wordt 1 extra controle van vitale functies gedaan: 24 uur na vaccinatie. Verder worden er extra bloedafnames gedaan voor de vaccinatie, 4 uur na vaccinatie en 24 uur na vaccinatie. In totaal wordt hierbij 6 x 5 mL bloed afgenomen (totaal 30 ml extra).

Voor de visite 24 uur na de vaccinaties is een extra bezoek aan het ziekenhuis nodig.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
2333 ZA Leiden
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)

- 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 hoog-gradige VIN/VaIN, positief voor HPV16
- labwaarden op baseline: witte bloedcellen $> 3000 \times 10^9/l$, lymfocyten $> 1000 \times 10^9/l$, bloedplaatjes $> 100 \times 10^9/l$, 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)

- bekende overgevoeligheid voor het vaccin of imiquimod of voor een van de ingrediënten
- indicatie van een huidige actieve infectieziekte aan de vulva of andere infecties die medische aandacht nodig hebben, anders dan HPV16
- VaIN laesies die niet onderscheiden kunnen worden van een tevens bestaande cervicale intra-epitheliale neoplasie (CIN) laesie.
- 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 de vulvaire/cervix kanker typen
- radiotherapie, chemotherapie, 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

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-10-2008
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Aldara
Generieke naam:	imiquimod
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	HPV16 E6/E7 synthetisch lange peptiden vaccin

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2008
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2009
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:	11-05-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2010
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	ID
EudraCT	EUCTR2007-005230-37-NL
CCMO	NL21215.000.08