

Tolerantie en immunogeniteit van ProCervix, een therapeutisch vaccin samengesteld uit 2 humane papillomavirusantigenen (HPV) ingelast in recombinant adenylaatcyclase als drager, bij met HPV16 en/of HPV 18 geïnfecteerde vrouwen met een normale cytologie.

Gepubliceerd: 26-09-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Primaire doelstelling: * Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagzaamheid van ProCervix, zowel lokaal als systemisch, bij met HPV 16 en/of 18 geïnfecteerde vrouwen met een normale cytologie, gedurende Week 0 tot 10 van de studie. Secundaire...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON35990

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ProCervix studie

Aandoening

- Virale infectieziekten
- Voortplantingsstelselinfecties en -ontstekingen, vrouwelijk

Synoniemen aandoening

HPV16 en/of HPV18 infectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Genticel, Pasteur-BioTop

Overige ondersteuning: Genticel SA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: HPV16 / HPV18, normaal uitstrijkje, Procervix, therapeutisch vaccin

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Veiligheid:

- (Serious) Adverse Events
- veranderingen in klinische lab waarden
- vitale functies
- lichamelijk onderzoek
- evaluatie van de vaccinatieplaats
- observatie van de status van HPV 16 en HPV 18 infectie
- cytologie in cervicale uitstrijkjes voor en na de blootstelling aan ProCervix

Immunogeniciteit:

- humorale immuniteit test tegen HPV
- cellulaire immuniteit test tegen HPV
- beoordeling van de cellulaire immuunrespons (veranderingen in het perifere bloed [PB] T-cel reacties op het antigeen E7 HPV 16 en 18 van het HPV)

- evaluatie van serologische reactie (wijzigingen in anti-HPV 16 E7 en anti-HPV 18 E7 antilichaam titers)

Secundaire uitkomstmaten

Immunologische beoordelingen anders dan de antigeen-specifieke metingen die hierboven werden vermeld, zullen worden geëvalueerd bij proefpersonen met gebruik van beschikbaar materiaal van opgeslagen mononucleaire cellen uit perifere bloed, plasma en cervicale monsters, om immunologische responsen op ProCervix te typeren.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Baarmoederhalskanker is de tweede meest voorkomende maligniteit onder vrouwen in de wereld, met ongeveer 500.000 nieuwe gevallen per jaar, en ongeveer 275.000 sterfgevallen per jaar.

Humane papillomavirus (HPV) infecties met de hoogrisico HPV subtypes kunnen celveranderingen aan de baarmoederhals veroorzaken, die dan over verschillende jaren kunnen evolueren naar baarmoederhalskanker. In 99,7% van de gevallen met baarmoederhalskanker is er ook sprake van een HPV infectie. HPV 16 en HPV 18 (de twee genotypen waar het ProCervix vaccin op ingrijpt) zijn de meest voorkomende genotypen bij baarmoederhalskanker. Ze zijn aanwezig als enkele of meerdere infecties in ten minste 70% van plaveiselcelcarcinomas en in 84% van de adenocarcinomas van de baarmoederhals.

Er wordt gedacht dat de integratie van DNA HPV in het menselijk genoom een belangrijk (maar niet essentieel) stap voor persistente transcriptie van E6 en E7 genen is. Deze oncogenen verstoren de normale celcyclus controlemechanismen en veroorzaken maligne omzetting van epitheliale cellen door inactivatie van P53 door E6 proteïne en/of inactivering van Rb door de E7 proteïne. HPV 16 en/of HPV 18 infecties zijn hardnekkiger dan infecties met andere genotypen en in 50% van de gevallen zijn deze nog steeds aanwezig 12-18 maanden na detectie.

ProCervix is gebaseerd op een nieuw antigen-toedieningssysteem: een recombinant adenylaat cyclase vector, gebaseerd op de gedetoxificeerde adenylaat cyclase van Bordetella pertussis.

Het te onderzoeken product bestaat uit twee recombinante CyaA proteïnen, CyaA-HPV16E7 (C16-1) en CyaA-HPV18E7 (C18*1) in een 50/50 verhouding (C16C18-1 antigeen [Ag] mengsel). Het eiwit HPV E7 werd gekozen als de Ag voor deze twee HPV subtypen want het is een klein, goed te bewaren eiwit met T-helper en cytotoxische T-lymfocyten (CTL) epitopes voor de meest voorkomende soorten menselijke lymfocyt antigeen (HLA).

Er is aangetoond dat cellulaire immuniteit voor HPV-16 E7 geassocieerd is met klinische en cytologische genezing van HPV-geïnduceerde CIN (cervical intraepithelial neoplasia) en VIN (vulvar intraepithelial neoplasia), hetgeen indiceert dat E7-specifieke T-cellen een rol spelen in HPV-ziekten.

Aldara *, een crème met 5% van Imiquimod en goedgekeurd in de EU en de VS voor actuele behandeling van verschillende huidaandoeningen, wordt gebruikt als adjuvans voor ProCervix. . Functionele studies van ProCervix en Aldara * in in muizen ondersteunen het gebruik van deze crème als de ProCervix adjuvans .

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

* Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagzaamheid van ProCervix, zowel lokaal als systemisch, bij met HPV 16 en/of 18 geïnfekteerde vrouwen met een normale cytologie, gedurende Week 0 tot 10 van de studie.

Secundaire doelstellingen:

* Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagzaamheid van ProCervix, zowel lokaal als systemisch, bij met HPV 16 en/of 18 geïnfekteerde vrouwen met een normale cytologie, gedurende Week 10 tot Week 26 van de studie.

* De cellulaire en humorale immunogeniciteit onderzoeken van ProCervix bij met HPV 16 en/of 18 geïnfekteerde vrouwen met een normale cytologie, gedurende Week 0 tot Week 26 van de studie.

Onderzoekopzet

Opzet en onderzoeksplan:

Dit is een in 1 centrum uitgevoerde fase I, open-label (Cohorten 1 en 2), multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd (Cohort 3), en multicenter, open-label (Cohort 4) onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid en immunogeniciteit van toenemende gepaarde doses van ProCervix gevolgd door Imiquimod als vaccin adjuvans bij gezonde volwassen vrouwelijke proefpersonen geïnfekteerd met HPV 16 en/of 18 met een normale cervicale cytologie.

De proefpersonen in Cohorten 1, 2, en 3 worden behandeld met ProCervix geformuleerd als oplossing, of placebo; de proefpersonen in Cohort 4 worden behandeld met ProCervix geformuleerd als gevriesdroogd poeder.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Cohort 1 > 100 mcg ProCervix Oplossing op dag 1 en 42 en Imiquimod op dag 1,2, 42 en 43. Cohort 2 > 600 mcg ProCervix Oplossing op dag 1 en 42 en Imiquimod op dag 1,2, 42 en 43. Cohort 3 > 600 mcg ProCervix Oplossing op dag 1 en 42 en Imiquimod op dag 1,2, 42 en 43, of > 600 mcg ProCervix Oplossing op dag 1 en 42 en placebo creme op dag 1,2, 42 en 43, of > Placebo injecties op dag 1 en 42 en Imiquimod op dag 1,2, 42 en 43. Cohort 4 > 600 mcg ProCervix Poeder op dag 1 en 42 en Imiquimod op dag 1,2, 42 en 43. Cohort 1 en 2 zijn reeds uitgevoerd in België. Cohort 3 loopt op dit moment in België (inclusie beëindigd). Cohort 4 zal plaatsvinden in België en Nederland (VUmc).

Inschatting van belasting en risico

Het bedoelde effect van vaccinatie met Procervix is de preventie van progressie naar high grade neoplastische lesies en cervicale kanker bij infectie met papilloma virus (serotype 16 en of 18). Ook al bestaat de studie populatie uit vrouwen met een verhoogd risico door besmetting met de relevante stammen humaan papilloma virus, er zijn momenteel geen directe (kanker of cytologisch gebaseerd) of indirecte (immunologische) evaluaties van de effectiviteit van menselijke blootstelling aan Procervix beschikbaar.

Het voordeel van blootstelling aan Procervix plus Imiquimod in PC10VAC01 bestaat uit het altruïstische voordeel verbonden aan bijdragen aan de wetenschap gerelateerde behandeling van een levensbedreigende ziekte en de niet bewezen mogelijke kans op HPV gerelateerde neoplastische lesies en cervicale kanker te verkleinen. Zoals genoteerd in het Investigational Medicinal Product Dossier (IMPD) and the DSUR zijn de geobserveerde risico's van blootstelling aan Procervix plus Imiquimod beperkt gebleven tot effecten, hoofdzakelijk lokaal, die waren voorzien vanwege voorgaande preklinische en klinische ervaringen.

De veiligheidsservaring van patiënten in PC10VAC01 is in zeven gevallen formeel beoordeeld door de onderzoekers en andere leden van de Safety Review Committee. In elke casus hebben de reviewers de beschikbare veiligheids informatie bestudeerd met speciale aandacht voor de graad 2 en 3 locale effecten die geobserveerd zijn na blootstelling aan studie vaccin en studie crème. In alle gevallen heeft de SRC toestemming gegeven voor voortzetting van de studie, dit geeft de steun aan voor het potentiële voordeel van gebruik van Procervix als een effect dat zwaarder weegt dan de waargenomen bijwerkingen die momenteel zijn waargenomen in de studie.

Contactpersonen

Publiek

Genticel, Pasteur-BioTop

28, Rue du Dr. Roux
75724 PARIS Cedex 15
FR

Wetenschappelijk

Genticel, Pasteur-BioTop

28, Rue du Dr. Roux
75724 PARIS Cedex 15
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)

1. Vrouw in leeftijd tussen 18 en 45 jaar (inclusief), in algemeen goede gezondheid, met HPV-infectie bevestigd door 2 genotypentests die type 16 en/of type 18 aantonen.
2. De persoon heeft twee opeenvolgende normaal cervicaal cytologische beoordelingen, met een tussenliggende periode van 6 weken tot 12 maanden voorafgaand aan inschrijving.
3. De persoon heeft een normaal gynaecologisch onderzoek.
4. De persoon heeft zeer effectieve anticonceptie gebruikt in de maand voorafgaand aan de eerste vaccinatie en stemt erin toe om zeer effectieve anticonceptie te gebruiken gedurende minimaal 4 maanden na de laatste vaccinatie.
5. De persoon heeft een totaal aantal CD4+ cellen van ≥ 500 cellen/mm³.
6. De persoon is in algemeen goede gezondheid op basis van de medische historie en klinisch acceptabele resultaten, naar het oordeel van de Onderzoeker, volgens de volgende

beoordelingen: fysiek onderzoek, belangrijke tekenen, klinische chemie, en hematologie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De proefpersoon lijdt momenteel aan een acute of chronische ziekte, anders dan infectie met HPV, waardoor het verwachte risico op blootstelling aan ProCervix of Imiquimod verhoogd wordt of waarvan verwacht wordt dat deze de geplande beoordelingen van de respons op ProCervix, naar het oordeel van de Onderzoeker, verstoort.
2. De proefpersoon heeft eerder HPV vaccinoprofylaxie ondergaan.
3. De proefpersoon heeft een historie van baarmoederhalskanker of van een onbehandelde, ernstige, abnormaal cervicaal cytologische beoordeling.
4. De proefpersoon heeft een profylactisch of therapeutisch vaccin gekregen binnen 4 weken voor de eerste vaccinatie.
5. De proefpersoon heeft momenteel een systemische infectie of een historie van primaire of secundaire systemische immunosuppressie.
6. De proefpersoon heeft een historie van ernstige allergie (waarvoor opname in ziekenhuis vereist was) of een historie van astma die in het afgelopen jaar met medicijnen behandeld moest worden.
7. De proefpersoon heeft een historie van maligniteit.
8. De proefpersoon heeft binnen 30 dagen vóór het screeningbezoek een ander onderzoeksmedicijn toegediend gekregen.
9. De proefpersoon heeft een bekende historie van overgevoeligheid voor Imiquimod.
10. De proefpersoon heeft een historie van een ernstige reactie op medicijnen of op een eerdere vaccinatie.
11. De proefpersoon heeft een medische conditie met klinische en/of biologische consequenties die als onverenigbaar met de vaccinatie(s) worden beschouwd door de Onderzoeker.
12. Van de proefpersoon is bekend dat zij momenteel een andere seksueel overdraagbare infectie heeft.
13. De proefpersoon heeft een symptomatische vaginale of genitale infectie.
14. De proefpersoon is zwanger of geeft borstvoeding.
15. De proefpersoon heeft in het verleden deelgenomen aan een andere klinische test of vaccinatie in verband met HPV-infectie.
16. De proefpersoon heeft binnen 60 dagen voorafgaand aan het screeningbezoek bloed of plasma gedoneerd.
17. De proefpersoon is eerder blootgesteld aan ProCervix.
18. Vrouwen die negatief testen op één of beide HPV-genotypentests.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 12-01-2012

Aantal proefpersonen: 5

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: ALDARA 5% CREAM

Generieke naam: Imiquimod

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: ProCervix

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-09-2011

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-12-2011

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-01-2012

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	EUCTR2010-018629-21-NL
CCMO	NL37216.000.11