

Veiligheid, toxiciteit en immunogeniciteit van HPV16 E7 DNA vaccinatie in HPV16+ vulvaire intra-epitheliale neoplasie graad III: een fase I studie.

Gepubliceerd: 27-02-2014 Laatste bijgewerkt: 19-03-2025

Het doel van het onderzoek is om de veiligheid, toxiciteit en immunogeniciteit van een naakt DNA vaccin met een codering voor shuffled HPV16 E7 genenproduct (TTFC-E7SH) in verschillende doseringen te testen in patiënten met een HPV16-positieve...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Voortplantingsorgaanneoplasmata benigne, vrouwelijk
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40423

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SEVEN

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata benigne, vrouwelijk

Synoniemen aandoening

VINIII, voorstadium vulvakanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Europese Unie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: HPV16, Immunogeniciteit, Veiligheid, VINIII

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- * Beoordelen veiligheid en toxiciteit in 2 doseringen van TTFC-E7SH
- * Beoordelen HPV-specifieke immuunrespons in 2 doseringen van TTFC-E7SH

Secundaire uitkomstmaten

- * Beoordelen klinische respons van de vaccinatie in 2 doseringen van TTFC-E7SH

Exploratieve onderzoeksvariabelen:

- * Lokale immuun respons: HPV16-specifieke proliferatieve capaciteit wordt gemeten met een 3 dagen proliferatie assay.
- * Tumor microenvironment: het effect van de vaccinatie op de tumor microenvironment wordt bepaald met immunohistochemie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Humaan papillomavirus (HPV) is sterk geassocieerd met de ontwikkeling van plaveiselcarcinoom van het anogenitale en hoofd-hals gebied. Verder kan een HPV infectie ook een chronische huidafwijking van de vulva veroorzaken, ook wel vulvaire intra-epitheliale neoplasie (VIN) genoemd. Patienten hebben vaak een zwakke of geen spontane HPV-specifieke T-cel respons, die nodig wordt geacht voor opruiming van de infectie en ziekte. VIN is een chronische ziekte met hoge recidief cijfers na standaard behandeling. Spontane regressie wordt slechts in 1.2% van de patienten gezien. Omdat de persistentie van de oncogene HPV eiwitten E6 en E7 vereist is voor carcinogenese, zijn deze virale antigenen uitstekende doelwitten voor immunotherapeutische interventie.

Hier stellen we de initiatie van een fase I studie voor bij patiënten met een

HPV16-positieve VINIII laesie, die een nieuwe en krachtige intradermale HPV-DNA vaccinatie strategie zullen ondergaan. In preklinische studies blijkt deze strategie veel sterker in de inductie van (E6 en) E7-specifieke CD8+ cytotoxische T-cel immuniteit dan bestaande DNA vaccinatiestrategieën, wat een sterke rationale geeft voor klinische evaluatie. In deze fase I studie definiëren wij de veiligheid, toxiciteit en immunogeniciteit van deze veelbelovende vaccinatiestrategie bij patiënten met een HPV16+ VINIII laesie. Deze studie zal ons helpen om de optimale dosering en waarde van deze nieuwe DNA vaccinatie strategie te bepalen voor de behandeling van HPV-geassocieerde (pre) maligniteiten.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om de veiligheid, toxiciteit en immunogeniciteit van een naakt DNA vaccin met een codering voor shuffled HPV16 E7 genenproduct (TTFC-E7SH) in verschillende doseringen te testen in patiënten met een HPV16-positieve VINIII laesie.

Onderzoeksopzet

Fase I immunogeniciteit/toxiciteit-evaluatie onderzoek in 12 patiënten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

TTFC-E7SH wordt intradermaal geïnjecteerd op dag 0, 3 en 6 middels een permanente make-up apparaat en een boost vaccinatie wordt gegeven in week 4 (dag 28, 31 en 43).

Inschatting van belasting en risico

Patiënten zullen in totaal 6 vaccinaties met TTFC-E7SH krijgen middels een permanente make-up apparaat. Verder zullen zij 5 keer een bloedafname, 3 keer een urineafname, 3 keer een huidbiopsie en 2 keer een biopsie van de VIN laesie ondergaan. Zij zullen in totaal 11 keer op de polikliniek komen voor de eerder genoemde tests en lichamelijk onderzoek. Zie het protocol voor het volledige schema.

Het vaccin dat gegeven wordt bevat geen factoren die integratie mogelijk maken of sequenties die kunnen leiden tot replicatie of die deel kunnen uitmaken van virussen of bacteriën. Preklinische gegevens tonen een krachtigere immuunrespons na intradermale DNA-injectie in vergelijking met de klassieke intramusculaire injectie. Tatoeëren van huid is een veel gebruikte methode, o.a. voor behandeling van littekens en als onderdeel van reconstructieve chirurgie. Het tatoeëren kan een brandende sensatie van de huid veroorzaken, die stopt op het moment dat je stopt met het tatoeëren. Verder kunnen er griepachtige symptomen tot 48 uur na de vaccinatie optreden.

Dit onderzoek kan ons helpen een effectievere behandeling voor HPV-geassocieerde (pre)maligniteiten te realiseren. Verder zijn er geen blijvende of ernstige bijwerkingen van deze behandeling bekend. Daarom beschouwen we de fysieke ongemakken in verband met deelname aan deze studie als acceptabel.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
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
- * Bereidbaarheid en mogelijkheid tot deelname aan de studie
- * Ondertekende informed consent
- * Histologisch bewezen VINIII laesie (laatste histology ≤ 3 maanden voor deelname)
- * HPV16+ VINIII laesie (bepaald op eerder afgenomen weefsel (≤ 10 jaar oud); als dat niet beschikbaar is zal er een biopsie moeten worden verkregen)
- * Geen tekenen van een actieve infectieuze ziekte
- * Geen auto-immuunziekte of andere systemische ziekte in de voorgeschiedenis, welke de immuuncompetentie kan beïnvloeden
- * Adequate beenmerg, nier en leverfunctie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Eerdere behandeling met anti-HPV agents
- * Deelname aan een studie met andere onderzoeksmedicatie in de laatste 30 dagen voor deelname aan deze studie
- * Ernstige cardiale, respiratoire of metabole ziekte
- * Gebruik van steroïden of andere immunosuppressiva
- * Gebruik van orale anticoagulantia
- * Voorgeschiedenis van een maligniteit, behalve curatief behandelde laag-stadium tumoren
- * Ernstige infectie waarvoor antibiotica nodig is
- * Een behandeling voor de VINIII laesie in de laatste 6 weken voor deelname aan de studie
- * Lactatie of zwangerschap (indien toepasbaar)
- * Niet bereid zijn tot adequate anticonceptie (indien toepasbaar)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 12-06-2014

Aantal proefpersonen: 12
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-02-2014
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

ID: 27857
Bron: Nationaal Trial Register
Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2013-000610-38-NL
CCMO	NL46637.000.13
OMON	NL-OMON27857