

Therapeutische vaccinatie tegen humaan papillomavirus type 16 voor de behandeling van anale intraepitheliale neoplasie bij HIV-positieve mannen.

Gepubliceerd: 19-04-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Het doel van dit onderzoek is om in een fase 1/2 onderzoek vast te stellen wat de veiligheid en effectiviteit is van dit synthetische vaccin SLP-HPV-01® bij HIV+ mannen met een CD4 aantal $> 350 \times 10^6/l$, en intra-anale, hooggradige HPV16...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41467

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Therapeutische HPV-16 vaccinatie voor de behandeling van anale dysplasie.

Aandoening

- Virale infectieziekten
- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

voorstadium anuskanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZON MW Translationeel Onderzoek, ISA Pharmaceuticals Leiden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anale neoplasie, hiv, HPV, humaan papillomavirus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire klinische eindpunt is toxiciteit/ veiligheid, en de regressie van lesies na 3, 6 en 12 maanden, beoordeeld met HRA, met biopsie van de oorspronkelijke lesies.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn regressie van lesies na 18 maanden en HPV16-specifieke immuniteit in het bloed: te weten ELISPOT (IFNg) voor ex-vivo detectie van antigeen-specifieke responsen en multiparametrische intracellulaire cytokine/extracellulaire activatie marker kleuring om het type (CD4+ en/of CD8+) en functie (activatie status en/of cytokines) van responderende T-cellen te bepalen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sinds de introductie van combinatie antiretrovirale therapie (cART) zijn human immunodeficiency virus (HIV)-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit aanzienlijk afgenomen. Door de resulterende langere levensduur van HIV-positieve patiënten zijn nieuwe oorzaken van ziekte en sterfte belangrijk geworden. Vooral de incidentie van anuskanker is dramatisch gestegen onder HIV-positieve mannen. Net zoals cervixcarcinoom wordt anuskanker veroorzaakt door infectie met het humane papillomavirus (HPV), en wordt het voorafgegaan door voorstadia: anale intraepitheliale neoplasie (AIN). > 90% van alle HIV+ MSM hebben een persisterende anale HPV infectie, bij 88% van de patiënten zijn high-risk HPV typen aanwezig, en hooggradige dysplasie (AIN 2 of 3, HG AIN) is

aanwezig bij 25-52% van alle HIV+ MSM. De meerderheid van HG AIN wordt veroorzaakt door HPV type 16. Net als cervicale dysplasie wordt vroege diagnostiek en behandeling van AIN gepropageerd om kwaadaardige ontaarding te voorkomen.

Er bestaan verschillende behandelingen voor AIN, maar het succespercentage is teleurstellend laag. Een alternatieve strategie zou therapeutische HPV vaccinatie kunnen zijn. Bij vrouwen met vulvaire intraepithelial neoplasia (VIN), een ziekte met een vergelijkbare pathogenese, werd therapeutische vaccinatie met het synthetische lange-peptide vaccin SLP-HPV-01®, bestaande uit een mix van lange peptiden van de HPV-16 virale oncoproteinen E6 en E7, goed verdragen en het vaccin was ook effectief bij een hoog percentage vrouwen, met een langdurige respons en het opwekken van HPV-16-specifieke immuniteit.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om in een fase 1/2 onderzoek vast te stellen wat de veiligheid en effectiviteit is van dit synthetische vaccin SLP-HPV-01® bij HIV+ mannen met een CD4 aantal $> 350 \times 10^6/l$, en intra-anele, hooggradige HPV16 positieve AIN, bij wie voorgaande behandeling gefaald heeft.

Onderzoeksopzet

De eerste fase van het onderzoek is een dosis-respons studie, met 4 verschillende doseringsschema's (1,5,10; 5,10,20; 10,20,40 of 40,40,40,40 µg SLP-HPV-01®, intradermaal toegediend met drie weken tussenpoos), voor elk dosisschema met of zonder de toediening van pegylated interferon-α (Pegintron 1 µg/kg subcutaan) op de dag van vaccinatie. Elk van deze 8 vaccinatieschema's wordt in 5 mannen getest.

Het schema dat bij HIV-positieve MSM de beste HPV16-specifieke immuniteit in bloed opwekt wordt beschouwd als het optimale schema. Hiermee zullen nog 15 extra mannen behandeld worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten worden drie of vier keer gevaccineerd met een tussenpoos van drie weken met het SLP-HPV-01® vaccin. High-resolution anoscopy (HRA) wordt verricht bij inclusie, en herhaald na 3, 6, 12 en 18 maanden. De transformatie zone zal gefotografeerd worden bij elk bezoek. Er worden gedetailleerde foto's gemaakt, met biopsien van de oorspronkelijke lesies. Uit veneus bloed worden PBMCs geïsoleerd, voor vaccinatie (pre), 3 weken na de eerste (post-1), 3 weken na de tweede (post-2), 3 weken na de derde (post-3) en 3 weken na de vierde vaccinatie (post-4).

Inschatting van belasting en risico

Gedurende de studie wordt vijf keer een high-resolution anoscopie (HRA)

verricht, in totaal wordt 545 ml bloed afgenomen, en de patiënt moet in totaal 12 keer het AMC bezoeken gedurende de 18 maanden van de studie. Potentiële risico's zijn de mogelijke bijwerkingen van het vaccin en de Pegintron injecties.

Van belang hierbij is dat het vaccin goed verdragen werd gedurende een eerdere studie bij vrouwen met vulvaire dysplasie, en de therapie is als genezing bedoeld voor therapie-resistente hooggradige intra-ane intraepitheliale neoplasie bij de deelnemer.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
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)

- HIV+, CD4 aantal > 350/ul,
- Biopsie-bewezen intra-anele high-grade AIN veroorzaakt door HPV16, resistent tegen, of recidiverend na voorgaande behandeling met cauterisatie, 5FU of imiquimod.
- Goede klinische conditie (Karnofsky score ≥ 60 [schaal van 0 tot 100])
- Normale bloedsuitslagen bij laboratoriumonderzoek

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Immunosuppressieve medicatie of andere ziekte met immunodeficientie
- Levensverwachting < 1 jaar
- Voorgeschiedenis van anuscarcinoom
- contraindicaties tegen gebruik IFN- α : ernstige cardiale, schildklier-, lever- of centraal zenuwstelsel ziekte, inclusief ernstige depressie in het verleden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-08-2013
Aantal proefpersonen:	55
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:	19-04-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2016
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	EUCTR2012-005466-34-NL
CCMO	NL42802.000.12