

Een fase I klinische studie naar het therapeutisch vaccin hVEGF26-104/RFASE in patiënten met een gemetastaseerde solide tumor

Gepubliceerd: 11-07-2013 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Primair- Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagzaamheid van het therapeutische vaccin hVEGF26-104/RFASE.- Het bepalen van de effectieve dosis van hVEGF26-104/RFASE die nodig is om VEGF te neutraliseren in serum, gedefinieerd als een VEGF...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47883

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

VEGF vaccinatie

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

Gemetastaseerde solide tumor, uitgezaaide kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Immunovo BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Angiogenese, Kanker, Vaccin, VEGF

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Veiligheid en verdraagzaamheid van hVEGF26-104/RFASE, te meten aan het aantal patiënten met ernstige of minder ernstige bijwerkingen.
- Neutralisatie van endogeen VEGF in serum, gedefinieerd als een VEGF concentratie lager dan 9.0 pg/mL gemeten met sandwich ELISA.

Secundaire uitkomstmaten

- Anti-VEGF antilichaam titer in serum, plasma en een trombocyten sample, bepaald met een indirecte ELISA techniek.
- VEGF concentratie in plasma gemeten met sandwich ELISA.
- VEGF concentratie in een trombocyten sample, gemeten met sandwich ELISA.
- Functionele VEGF neutralisatie, bepaald in een Ba/F3-R2 cel proliferatie bio-assay.
- Cellulaire (T-cel) immuun respons, bepaald met ELISPOT.
- Immunomodulatie
- Angiogenese onderdrukking, door het beoordelen van de microvaatdichtheid (MVD), aantal proliferende endotheelcellen en pericyt bedekking.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit is een fase I klinische studie waarin we het therapeutische vaccin hVEGF26-104/RFASE bij kankerpatiënten onderzoeken.

De anti-VEGF middelen die nu gebruikt worden in de behandeling tegen kanker kennen een aantal belangrijke nadelen. Zo zijn het intraveneuze behandelingen en moeten ze met hoge frequentie (1 keer per 2/3 weken) gegeven worden. Een vaccin daarentegen kan intramusculair toegediend worden en zorgt voor langdurige VEGF onderdrukking.

hVEGF26-104/RFASE bestaat uit een antigen (hVEGF26-104) en een adjuvant (RFASE). hVEGF26-104 is een verkorte mimic van het endogene VEGF eiwit en bestaat uit 79 aminozuren (26-104). Als non-self antigen is het in staat om cross-reactieve anti-VEGF specifieke antilichamen te induceren tegen het endogene VEGF. Deze antilichamen kunnen endogeen VEGF binden en er zo voor zorgen dat VEGF niet meer zijn receptor kan binden. Hierdoor kan de pro-angiogene werking van VEGF worden uitgeschakeld. RFASE is het adjuvant wat wordt toegevoegd aan hVEGF26-104 om de anti-VEGF immuunrespons te verbeteren. RFASE is een olie-in-water emulsie waarin een sulfolipopolysaccharide (actieve component) is geïmmobiliseerd op oliedruppels. RFASE werkt als TLR4 agonist en kan zo de immuunrespons verbeteren.

In deze studie willen we onderzoeken of vaccinatie met hVEGF26-104/RFASE veilig is en wordt verdragen door uitbehandelde kankerpatiënten en of het vaccin in staat is om anti-VEGF specifieke antilichamen te induceren die het endogene VEGF aanwezig in het lichaam kunnen neutraliseren.

Doel van het onderzoek

Primair

- Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagzaamheid van het therapeutische vaccin hVEGF26-104/RFASE.
- Het bepalen van de effectieve dosis van hVEGF26-104/RFASE die nodig is om VEGF te neutraliseren in serum, gedefinieerd als een VEGF concentratie lager dan 9.0 pg/mL.

Secundair

- De anti-VEGF antilichaam titer, geïnduceerd door vaccinatie met hVEGF26-104/RFASE.
- Het bepalen van de effectieve dosis van hVEGF26-104/RFASE die nodig is om VEGF te neutraliseren in plasma en trombocyten sample.
- Het onderzoeken van het effect van VEGF neutralisatie in een een functionele Ba/F3-R2 cel proliferatie assay.

Exploratoir

- Het onderzoeken van de cellulaire anti-tumor respons na hVEGF26-104/RFASE vaccinatie.
- Onderzoeken van immunomodatoire effecten na hVEGF26-104/RFASE vaccinatie.
- Beoordelen van de capaciteit van hVEGF26-104 vaccinatie om angiogenese in de tumor te remmen.
- Beoordelen van immuuninfiltratie en de regulatie van endotheelcel

adhesiemoleculen in de tumor na hVEGF26-104/RFASE vaccinatie.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase I single-center studie. hVEGF26-104/RFASE zal in dosis escalatie worden getest.

Er wordt in deze studie gebruik gemaakt van een standaard "3+3" dosis escalatie ontwerp. Patiënten worden ingedeeld in cohorten van 3 patiënten per dosisniveau. hVEGF26-104 wordt in dosis escalatie getest (62.5 ug, 125 ug, 250 ug, 500 ug, 1000 ug, 2000 ug en 4000 ug). De laagste dosis RFASE in de studie is 20 mg en deze kan eventueel opgehoogd worden naar 40 mg, 80 mg en 160 mg. Patiënten krijgen drie intramusculaire injecties met hVEGF26-104/RFASE op dag 0, 14 en 28 van de studie. Om de eventuele toxiciteit van het RFASE adjuvant te onderzoeken zullen de 3 patiënten die zijn geïncludeerd in het eerste dosis cohort van de studie (62.5 *g) 14 dagen voorafgaand aan de immunisatie met hVEGF26-104/RFASE een injectie krijgen met RFASE (20 mg). Als er geen DLT optreedt binnen 14 dagen na de RFASE injectie zal de patiënt continueren met de 3 hVEGF26-104/RFASE immunisaties. Indien er < 1 dosis-beperkende toxiciteiten (DLT's) optreden bij een cohort van 3 patiënten gedurende de eerste 10 weken (= DLT periode) na de eerste immunisatie, zullen de volgende 3 patiënten geïncludeerd worden op het eerstvolgende dosisniveau van hVEGF26-104. Indien er 1 DLT optreedt in een cohort van 3 patiënten gedurende de DLT periode, dan dienen er 3 extra patiënten in datzelfde cohort te worden geïncludeerd. In het hoogste dosis cohort van hVEGF26-104 zullen er 6 patiënten worden geïmmuniseerd met hVEGF26-104/RFASE.

Wanneer in het dosis cohort 3 (hVEGF26-104 250 ug) onvoldoende VEGF neutralisatie is opgetreden (< 50% daling in serum VEGF t.o.v. voor behandeling) maar de toedieningen wel veilig bleken (<1 DLT in het cohort) zal in het volgende cohort de RFASE dosis opgehoogd worden naar 40 mg, maar zal hVEGF26-104 gelijk blijven (250 ug) (cohort 3B). Wanneer in dit cohort weer onvoldoende VEGF neutralisatie optreedt kan de RFASE dosis nogmaals opgehoogd worden naar 80 mg (cohort 3C). De RFASE dosis die maximaal gegeven kan worden is 160 mg (cohort 3D).

Wanneer in het dosis cohort 3 wel voldoende VEGF neutralisatie VEGF neutralisatie is opgetreden (> 50% daling in serum VEGF t.o.v. voor behandeling) en de toedieningen veilig bleken (<1 DLT in het cohort) zal de dosis hVEGF26-104 opgehoogd worden naar 500 ug (cohort 4), 1000 ug (cohort 5), 2000 ug (cohort 6) en 4000 ug (cohort 7), maar zal de dosis RFASE gelijk blijven (40 mg).

Indien na verloop van tijd blijkt dat VEGF niet meer voldoende wordt geremd terwijl er geen progressieve ziekte is, kan er besloten worden die patiënt nogmaals te immuniseren met hVEGF26-104/RFASE om opnieuw VEGF neutralisatie te bewerkstelligen. Hiermee kan worden doorgegaan tot progressieve ziekte, dood of wanneer de patiënt om een andere reden "off-study" gaat.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Geschikte personen zullen drie intramusculaire injecties krijgen met hVEGF26-104/RFASE in dosis escalatie op dag 0 (primer), 14 en 28 (boosters), gevolgd door een observatie periode van 6 weken. Bloed wordt in deze periode van 10 weken (DLT periode) elke 2 weken afgenomen om toxiciteit, immunogeniciteit en angiogenese te beoordelen. Bij de screening zal er een tumorbiopsie uitgevoerd worden om een uitgangssituatie m.b.t. angiogenese en immuuninfiltratie vast te stellen. Indien na 8 weken blijkt dat VEGF effectief wordt geremd zal de patiënt gevraagd worden een 2e tumorbiopsie te ondergaan aan het einde van de DLT periode (na 10 weken) om eventuele verandering in angiogenese en immuuninfiltratie te beoordelen. Indien er bij patiënten geen VEGF neutralisatie is 6 weken na de primer immunisatie, zal de DLT periode worden beëindigd. Indien na verloop van tijd blijkt dat VEGF niet (meer) voldoende wordt geremd terwijl er geen progressieve ziekte is, kan er besloten worden die patiënt nogmaals te immuniseren met hVEGF26-104/RFASE om opnieuw VEGF neutralisatie te bewerkstelligen.

Inschatting van belasting en risico

Patienten die deelnemen aan de studie zullen 3 intramusculaire injecties ondergaan. Gedurende de DLT periode (10 weken) elke 2 weken bloed worden afgenomen om de toxiciteit en immuunreactie te beoordelen. Voor de start van de behandeling (baseline) zullen er aan alle patienten gevraagd worden een tumorbiopsie te ondergaan. Als na 8 weken uit bloedonderzoek blijkt dat VEGF wordt geneutraliseerd, zal de patient gevraagd worden om een 2e tumorbiopsie te ondergaan aan het einde van de DLT periode (na 10 weken). Na de DLT periode zal de patient elke 4 weken gezien worden in het ziekenhuis en zal er elke 8 weken een CT scan gemaakt worden om de status van de ziekte te beoordelen.

Omdat hVEGF26-104/RFASE nooit eerder bij mensen is getest, is het bijwerkingenprofiel onbekend. De meest voorkomende bijwerkingen in het pre-klinische onderzoek zijn een tijdelijke temperatuurverhoging na injectie, zwelling/roodheid van de injectieplaats, acute fase reactie.

Aangezien het target van vaccinatie VEGF is kunnen er bijwerkingen verwacht worden die ook bij andere anti-VEGF middelen voorkomen. Belangrijke en veel voorkomende anti-VEGF bijwerkingen zijn hypertensie, vertraagde wondgenezing, bloedingen, trombose, proteinurie, leukopenie en darmperforatie.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
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)

1. Histologisch aangetoonde gemetastaseerde solide tumor
2. Reageert niet (meer) of is niet geschikt voor standaard therapie
3. ECOG status 0 of 1
4. Wil en is in staat om toestemmingsformulier te tekenen
5. Is 18 jaar of ouder op het moment van het tekenen van het toestemmingsformulier
6. Adequate hematologische functie: ANC * $1.5 \times 10^9/L$, trombocyten * $100 \times 10^9/L$, Hemoglobine * 6.0 mmol/L.
7. Adequate leverfunctie: serum bilirubine * 1.5 x de bovengrens van normaal, ALT and AST * 2.5 x de bovengrens van normaal (or * 5 x de bovengrens van normaal als er levermetastasen aanwezig zijn).
8. Adequate nierfunctie: eGFR * 50ml/min
9. PT/INR < 1.5 x de bovengrens van normaal, behalve als een coumarinederivaat wordt gebruikt.
10. Activated partial thromboplastin time (APTT) < 1.25 x de bovengrens van normaal. (therapeutische anticoagulantia zijn toegestaan, als deze behandeling volgens de

behandelend arts onderbroken kan worden voor een tumorbiopsie).

11. Vrouwelijke patienten in de vruchtbare periode van hun leven mogen meedoen aan de studie als:

- Adequate anticonceptie gebruiken tenminste 30 dagen voor de eerste behandeling met hVEGF26-104/RFASE.
- Een negatieve zwangerschapstest hebben

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Grote operatie binnen 28 dagen voor start van de studiebehandeling
2. Ernstige niet-helende wonden, ulcera of botfracturen binnen 28 dagen voor start van de studiebehandeling
3. Diep veneuze trombose (DVT) of longembolie binnen 1 jaar voor start van de studiebehandeling.
4. Hypertensie (systolisch > 150 mmHg en/of diastolisch > 100 mmHg) die niet reageert op behandeling
5. Er is een andere vaccinatie gepland tijdens de DLT periode
6. Een eerdere serieuze allergische reactie na vaccinatie zoals angio-oedeem en anafylaxie.
7. Behandeling met bevacizumab binnen 6 weken voor start van de studiebehandeling
8. Auto-immuunziekten die niet reageren op behandeling
9. Primaire of secundaire immunodeficientie, inclusief HIV
10. Behandeling met een glucocorticoid derivaat in een dosis die equivalent is aan een prednison dosis van * 10 mg/dag.
11. Vrouwelijke patienten: de patiente is zwanger of geeft borstvoeding
12. Er is een andere anti-kanker behandeling gepland dan die gespecificeerd staan in het protocol
13. Chemotherapie binnen 28 dagen voor start van de studiebehandeling

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 24-04-2014
Aantal proefpersonen: 42
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: hVEGF26-104/RFASE

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-07-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-02-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-10-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-11-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-06-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum:	08-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

	Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2019
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	EUCTR2013-002663-25-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02237638
CCMO	NL45279.000.13

Resultaten

Einddatum onderzoek:	01-01-2020
Datum resultaten gemeld:	25-11-2020
Totaal aantal deelnemers:	27

Datum eerste publicatie onderzoek

19-11-2020