

Veiligheid, immunogeniciteit en klinische respons van sig-HELP-E6SH/E7SH-kdel, geïnjecteerd in de epidermis met DNA tattoo, in HPV16+ vulvaire intra-epitheliale neoplasie: een fase I/II studie.

Gepubliceerd: 14-01-2016 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het doel van het onderzoek is om de veiligheid, immunogeniciteit en klinische respons van twee naakte DNA vaccins met encoding voor sig-HELP-kdel en shuffled HPV16 E6 en E7 genenproduct (sig-HELP-E6SH/E7SH-kdel) te testen in patiënten met een...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Voortplantingsorgaanneoplasma benigna, vrouwelijk
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47893

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HPV16 E6-E7

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasma benigna, vrouwelijk

Synoniemen aandoening

uVIN, voorloperstadium vulvakanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Europese Unie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: HPV16, Immunogeniciteit, uVIN, Veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- * Beoordelen HPV-specifieke immuunrespons op sig-HELP-E6SH/E7SH-kdel

Secundaire uitkomstmaten

- * Beoordelen veiligheid sig-HELP-E6SH/E7SH-kdel
- * Beoordelen klinische respons op sig-HELP-E6SH/E7SH-kdel

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. Patiënten 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 patiënten 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/II studie voor bij patiënten met een HPV16-positieve uVIN 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/II studie definiëren wij de veiligheid, immunogeniciteit en klinische respons van deze veelbelovende vaccinatiestrategie bij patiënten met een HPV16+ uVIN laesie. Deze studie zal ons helpen om de 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, immunogeniciteit en klinische respons van twee naakte DNA vaccins met een codering voor sig-HELP-kdel en shuffled HPV16 E6 en E7 genenproduct (sig-HELP-E6SH/E7SH-kdel) te testen in patiënten met een HPV16-positieve uVIN laesie.

Onderzoeksopzet

Fase I/II immunogeniciteit/toxiciteit-evaluatie onderzoek in 14 patiënten. Het eerste cohort patiënten (n=5) krijgen 4 intradermale injecties met 2 mg sig-HELP-E6SH/E7SH-kdel op dag 0, 14, 28 en 42. Vlak voor de toediening, zal 1 mg sig-HELP-E6SH-kdel worden gemixt met 1 mg sig-HELP-E7SH-kdel om 2 mg van het gecombineerde E6SH/E7SH te krijgen. Nadat alle 5 patiënten alle vier de vaccinaties hebben gehad, zal er een interim analyse met behulp van flow cytometrie worden uitgevoerd. Dan zijn er 2 mogelijke scenario's:

1. Acceptabele immuunrespons
2. Geen acceptabele immuunrespons

Afhankelijk van de uitkomst van de interim-analyse word er wel/niet door gegaan met een tweede cohort patiënten

1. Tweede cohort van 9 patiënten
2. Beëindiging onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

sig-HELP-E6SH/E7SH-kdel wordt intradermaal geïnjecteerd op dag 0, 14, 28 en 42 middels een permanente make-up apparaat.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten zullen in totaal 4 vaccinaties met sig-HELP-E6SH/E7SH-kdel krijgen middels een permanente make-up apparaat. Verder zullen zij 5 keer een bloedafname, 5 keer een urineafname, 2 keer een huidbiopsie en 2 keer een biopsie van de VIN laesie ondergaan. Zij zullen in totaal 11 keer op de polikliniek/dagbehandeling komen voor de eerder genoemde tests en lichamelijk onderzoek. Zie appendix I in 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.

NB: Update 11-01-19: 2 keer huidbiopsie van vaccinatieplaats wordt niet meer verricht, i.v.m. moeizaam kweken van T-cellen hier uit en extra last voor patiënte

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 uVIN laesie (laatste histology *3 maanden voor deelname)
- * HPV16+ uVIN 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 immunocompetentie 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 systemische steroïden of andere immunosuppressiva
- * Gebruik van orale anticoagulantia
- * Ernstige infectie waarvoor antibiotica nodig is
- * Een behandeling voor de uVIN 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: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 12-12-2016

Aantal proefpersonen: 14

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-01-2016

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-08-2016

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum:	29-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2019
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	EUCTR2015-005339-42-NL
CCMO	NL55908.000.15