

Een fase II studie om de effectiviteit en veiligheid te bepalen van Vvax001 als therapeutisch vaccin bij patiënten met HPV-16 geïnduceerde graad 3 cervicale intra-epitheliale neoplasie.

Gepubliceerd: 17-02-2020 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is het bepalen van de klinische werkzaamheid van Vvax001 in CIN3 patiënten.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55191

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Vvax001 kankervaccin bij voorstadia van HPV-16 gerelateerde ziekte.

Aandoening

- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk

Synoniemen aandoening

cervicale neoplasie / cervixcarcinoom / (voorstadia van) baarmoederhalskanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: KWF subsidie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: baarmoederhalskanker, fase II, HPV-16, therapeutische vaccinatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat van deze studie is de klinische werkzaamheid van intramusculaire toediening van Vvax001. Om de geïnduceerde klinische respons te bepalen, zal het biopt verkregen voorafgaand aan vaccinatie (baseline) vergeleken worden met het biopt verkregen na vaccinatie (week 25). Een positieve respons wordt gedefinieerd als een reductie van CIN3 laesie naar CIN1 of van CIN3 naar geen laesie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn 1) immunologische activiteit van Vvax001 bepaald middels het vervolgen van HPV-16 E6, 7-specifieke T-cel immuun responsen in perifere bloedcellen verkregen voorafgaand aan de studie (baseline) en in week 7, week 9, week 17 en week 25; 2) HPV-16 klaring; 3) bijwerkingsprofiel van Vvax001.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

HPV-infectie is een belangrijke oorzaak van premaligne genitale en orofaryngeale afwijkingen, en baarmoederhals-, vulva, anus en peniskanker. HPV-geïnduceerde kanker is de tweede meest voorkomende doodsoorzaak van kanker

onder vrouwen wereldwijd. De huidige behandeling van premaligne genitale HPV-geïnduceerde afwijkingen bestaat primair uit chirurgische verwijdering van de afwijking, wat gepaard kan gaan met ongemakken en complicaties zoals bloeding en cervicale stenose en/of insufficiëntie, wat kan leiden tot onvruchtbaarheid en vroeggeboorte. Bovendien bestrijdt de huidige behandeling de onderliggende HPV-infectie niet. Therapeutische vaccinatie is een aantrekkelijk alternatief voor de behandeling van deze premaligne aandoeningen en (invasie) kanker. Het vaccin is erop gericht om een afweerreactie op te wekken tegen kankercellen die geïnfecteerd zijn met HPV-16 en/of cellen die geïnfecteerd zijn met HPV-16 en zich nog kunnen ontwikkelen tot kankercellen door deze HPV-geïnfecteerde cellen te herkennen en af te breken. Indien het vaccin een langdurige immuunrespons opwekt, kan een recidief van de ziekte voorkomen worden.

In deze studie zal gebruik worden gemaakt van een replicatie-incompetente Semliki Forest Virus (SFV) vector dat codeert voor HPV-gerelateerde tumorantigenen (HPV16-E6,E7). Intramusculaire toediening van deze replicatie-incompetente SFV partikels beoogt een therapeutische anti-tumor respons op te wekken.

Een fase I studie is reeds uitgevoerd, waarin vaccinatie met Vvax001 in staat was een HPV16-E6,7-specifieke immuunrespons op te wekken in vrouwen die eerder behandeld zijn voor (een voorstadium van) baarmoederhalskanker. Intramusculaire immunisatie met Vvax001 werd goed verdragen en resulteerde in slechts milde lokale bijwerkingen. Daarom rechtvaardigt deze data het testen van Vvax001 in patiënten met een graad 3 CIN laesie (CIN3) in een fase II studie.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is het bepalen van de klinische werkzaamheid van Vvax001 in CIN3 patiënten.

Onderzoeksopzet

HPV-16 positieve patiënten met CIN3 laesies zullen op drie momenten bilateraal intramusculair Vvax001 toegediend krijgen (in totaal 5×10^7 infectieuze partikels (IP)). Tussen de vaccinaties zit een tussenpoos van 3 weken. Na vaccinatie zal regressie van de CIN3 laesies nauwlettend vervolgd worden middels visuele inspectie met colposcopie in week 9, 17 en 25. Indien complete regressie van de CIN3 laesie wordt geobserveerd, zal in week 25 een biopsie verricht worden om de regressie pathologisch te bevestigen. Bij vrouwen waarbij het voorstadium niet verdwijnt, zal standaard chirurgische behandeling (LETZ) plaatsvinden. Als de CIN3 laesie volledig verdwenen is, (bevestigd met colposcopie en biopt) zal er verder geen chirurgie verricht worden. Indien pathologische progressie optreedt tijdens het onderzoek, zal onmiddellijk chirurgische behandeling plaatsvinden. Indien geen pathologische progressie optreedt tijdens het onderzoek, zullen de patiënten vervolgd worden middels colposcopie.

Patiënten met volledige regressie na behandeling zullen vervolgd worden door middel van baarmoederhalsuitstrijkjes (3, 6 en 12 maanden na het laatste bezoek). Hierna vallen de patiënten weer in het reguliere nationale screeningsprogramma.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen drie dosis Vvax001 toegediend krijgen, met een interval van telkens 3 weken. Elke dosis bestaat uit twee injecties van elk 1 ml (dus totaal 2 ml) en wordt intramusculair in de bovenbeenspier toegediend. Dus 1 injectie per been. Voor vaccinatie en tijdens het eerste follow-up bezoek zullen anamnese, lichamelijk onderzoek, bloedbeeld, ureum, elektrolyten en leverfunctietesten worden verricht. Tevens zal voorafgaand aan elke vaccinatie een zwangerschapstest worden afgenomen. Na vaccinatie mogen de patiënten direct naar huis. 4-8 uur na vaccinatie zal telefonisch contact met ze worden opgenomen om eventuele bijwerkingen (AE's) te kunnen ondervangen. Perifeer bloed mononucleaire cellen (PBMC) worden verzameld ten tijden van baseline, eerste follow-up bezoek (week 7), colposcopie (week 9 en 17) en biopsie (week 25) om HPV-specifieke immuunreacties te monitoren. Na de laatste vaccinatie zal drie maal (in week 9, week 17 en week 25) een colposcopie worden verricht om de afwijkende baarmoederhalscellen te beoordelen en regressie te monitoren. Indien 25 weken na de eerste vaccinatie volledige regressie uitblijft, zal de standaard LETZ behandeling uitgevoerd worden. Tevens zal LETZ verricht worden indien progressie optreedt tijdens de studie. Indien volledige regressie optreedt, zal slechts een biopt genomen worden in week 25. De biopten zullen gebruikt worden om vaccin-geïnduceerde pathologische responsen vast te stellen.

Inschatting van belasting en risico

De studie procedures vereisen 8 bezoeken aan het ziekenhuis. Bilaterale vaccinatie via intramusculaire injectie wordt drie keer uitgevoerd. Standaard behandeling middels LETZ wordt uitgesteld met maximaal 25 weken. Het risico gepaard gaande met dit uitstel zal minimaal zijn, omdat de patiënten nauwlettend vervolgd worden gedurende de studie. Tijdens de reguliere behandeling van CIN3 laesies vindt twee maal een colposcopie plaats (week 0 en week 25). Tijdens dit onderzoek zullen twee extra colposcopieën plaatsvinden om regressie van de CIN3 laesies nauwlettend te monitoren (week 9 en 17). 8 venapuncties worden verricht voor PBMC isolatie en/of biochemie. Toxiciteit zal worden gegradeerd op basis van de NCI Common Terminologie Criteria voor Bijwerkingen Versie 4.0 (CTCAE). Gezien de resultaten van onze fase I studie en die van voorgaande klinische ervaringen met soortgelijke virale vector vaccins, verwachten we slechts milde lokale bijwerkingen van intramusculaire toediening van Vvax001.

Potentiële voordelen van intramusculaire toediening van Vvax001 voor patiënten betreft vaccinatie-gemedieerde regressie van CIN3 laesies en HPV16 klaring als gevolg van het opwekken van een langdurige beschermende HPV16-specifieke immuun reactie. Dit betekent dat de invasieve LETZ procedure voorkomen kan worden en

langdurige immuniteit tegen HPV-16 opgewekt kan worden.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713GZ
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)

Volwassen vrouwelijke patiënten (≥ 18 jaar) die nieuw gediagnosticeerd zijn met een HPV-16 gerelateerde CIN3 laesies en het informed consent formulier ondertekend hebben, welke in overeenstemming is met de lokale richtlijnen. Patiënten in de vruchtbare leeftijd mogen niet zwanger zijn, wat getest zal

worden middels een zwangerschapstest, en moeten toestemmen om gedurende de gehele behandeling en follow-up periode van de studie anticonceptie te gebruiken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * PAP5 laesies.
- * Eerder behandeld voor een CIN laesie.
- * Adenocarcinoma in situ in de CIN3 laesie.
- * Auto-immuunziekte of systemische ziekte dat de immunocompetentie van de patiënt verlaagt, of gebruik van hoge dosis immunosuppressieve medicatie (tot 4 weken voor de start van de studie).
- * Andere maligniteit in de voorgeschiedenis, uitgezonderd laag-stadium tumoren die histologisch onderscheiden kunnen worden van baarmoederhals kanker.
- * Deelname aan een wetenschappelijke studie met een ander te onderzoeken medicijn 30 dagen voorafgaand aan deze studie.
- * Klinisch relevante afwijkingen die de onderzoeker ontdekt tijdens de screening/studie, zoals biochemie, hematologie en urineanalyse.
- * Elke andere conditie waarbij de onderzoeker meent dat het interfereert met het uitvoeren van deze studie.
- * Zwangerschap.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	23-03-2021
Aantal proefpersonen:	18

Werkelijke startdatum

Goedgekeurd WMO

17-02-2020

Eerste indiening

CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Datum:

30-03-2020

Eerste indiening

CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Datum:

22-06-2020

Amendement

CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Datum:

23-06-2020

Amendement

CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Datum:

07-12-2020

Amendement

CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Datum:

21-01-2021

Amendement

CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Datum:

19-03-2021

Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2021
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	EUCTR2019-004050-29-NL
CCMO	NL71783.000.19