

p53 synthetische lange peptiden vaccinatie met cyclofosfamide voor eierstokkanker, een fase II studie.

Gepubliceerd: 21-02-2008 Laatste bijgewerkt: 10-05-2024

Primaire doel:- Het verbeteren van de klinische effectiviteit van het p53 synthetische lange peptiden vaccin door het vooraf toedienen van cyclofosfamide.- Het evalueren van de immunogeniciteit van een p53 synthetische lange peptiden vaccin wanneer...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Voortplantingsorgaanneoplasma maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON31732

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ISA-p53-CTX

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasma maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk
- Ovarium- en eileideraandoeningen

Synoniemen aandoening

eierstokkanker, ovariumcarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: ISA Pharmaceuticals, KWF Kankerbestrijding; ISA Pharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: eierstokkanker, immunotherapie, p53, peptide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De klinische respons op het p53 synthetische lange peptiden vaccin voorafgegaan door toediening van cyclofosfamide wordt geëvalueerd aan de hand van CA-125 spiegels in het serum en het volume van de tumor op de CT-scan.

De immunogeniciteit van het vaccin voorafgegaan door de toediening van cyclofosfamide wordt vastgesteld door het bepalen van de inductie en de frequentie van p53-specifieke T-cellen volgend op vaccinatie door middel van proliferatie en IFN- γ ELISPOT.

Het effect van de toevoeging van cyclofosfamide aan de behandeling wordt bepaald door alle eindpunten uit de huidige studie te vergelijken met die uit de vorige studie.

Secundaire uitkomstmaten

De veiligheid van het vaccin voorafgegaan door de toediening van cyclofosfamide wordt bepaald door de incidentie en de ernst van bijwerkingen te volgen, gebruik makend van de Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ovariumcarcinoom wordt wel beschouwd als de "silent lady killer" omdat pas in een laat stadium van de ziekte klachten en symptomen optreden. Ovariumcarcinoom heeft weliswaar een lage incidentie, maar een hoge mortaliteit. De behandeling bestaat uit de combinatie van chirurgie met platinahoudende chemotherapie. Ondanks deze behandeling overlijdt 80% van de patienten binnen 5 jaar na de diagnose.

Vorderingen in de behandeling van ovariumkanker worden belemmerd door het gebrek aan een zeer effectieve therapie om uitgezaaide intraperitoneale metastases, die bij de meeste patienten aanwezig zijn ten tijde van de diagnose, definitief uit te roeien. Om het gebrekkige resultaat van de huidige behandeling voor ovariumkankerpatienten te verbeteren, dienen oude en nieuwe behandelwijzen, zoals doelgerichte of biologische stoffen en immunotherapie te worden gecombineerd. Recente data laten het belang van immuunrespons in het verloop van ovariumkanker zien, alsmede de negatieve invloed van Tregs. De beschikbaarheid van nieuwe sterke immunisatie-strategieën zetten aan tot verder onderzoek van immunotherapie als aanvullende behandeling voor ovariumkankerpatienten.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

- Het verbeteren van de klinische effectiviteit van het p53 synthetische lange peptiden vaccin door het vooraf toedienen van cyclofosfamide.
- Het evalueren van de immunogeniciteit van een p53 synthetische lange peptiden vaccin wanneer dit voorafgegaan wordt door het toedienen van cyclofosfamide.

Secundair doel:

- Het evalueren van de veiligheid van het p53 synthetisch lange peptiden vaccin wanneer dit voorafgegaan wordt door het toedienen van cyclofosfamide.

Onderzoeksopzet

Dit is een ongecontroleerde, mono-centrum, fase II studie naar de klinische effectiviteit, immunogeniciteit en veiligheid van vier vaccinaties met het p53 synthetische lange peptiden vaccin, waarbij elke vaccinatie wordt voorafgegaan door de toediening van cyclofosfamide i.v.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het vaccin bestaat uit 10 synthetische p53 peptiden in dimethylsulfoxide (DMSO) / fosfaat buffer 20mM (PBS) / Montanide ISA51 (20/30/50 v/v/v-%). Het vaccin wordt subcutaan geïnjecteerd in een dosis van 300 µg per peptide. Patiënten worden 4 keer gevaccineerd met steeds 3 weken tussen de vaccinaties. De vaccinaties worden op vier verschillende plaatsen gegeven: linker bovenarm, linker dijbeen, rechter bovenarm, rechter dijbeen. Cyclofosfamide wordt intraveneus gegeven in een dosering van 300 mg/m², twee dagen voordat de peptide-vaccinatie wordt gegeven.

Inschatting van belasting en risico

Gebaseerd op de resultaten van de vorige fase I/II studie met het p53 synthetische lange peptiden vaccin, wordt er weinig toxiciteit verwacht als gevolg van de peptiden-vaccinatie. Bij het samenstellen van de peptide-componenten in het vaccin is beoogd deze niet-toxisch te laten zijn. De ondervonden toxiciteit to nu toe is lokale pijn, roodheid, pruritis en zwelling van de huid op de plaats van de vaccinatie, graad I/II volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Cyclofosfamide kan misselijkheid en overgeven als bijwerking hebben.

Voorafgaand aan het infuus wordt daarom medicatie tegen misselijkheid gegeven.

Gezien de dosering wordt er geen hematologische toxiciteit verwacht.

Anemie als gevolg van het afnemen van bloed, zou voor kunnen komen, maar wordt niet verwacht, omdat dit ook in de vorige fase I/II studie (waarin in totaal meer bloed werd afgenomen) niet geobserveerd is.

Twee maal tijdens de studie zal een huidbiopt worden afgenomen op de plaats van vaccinatie, onder lokale verdoving. Vervolgens zal het wondje worden gehecht.

Immunotherapie is een van de nieuwe behandelstrategieën waar onderzoek naar wordt verricht als het gaat om ovariumkanker. In theorie kan immunotherapie, gericht op tumor-specifieke antigenen, toegediend na standaardtherapie, een ideale manier zijn om de anti-tumor effecten van de standaardtherapie te consolideren en progressie van de ziekte te vertragen of mogelijk zelfs te verhinderen.

Er zijn aanwijzingen dat chemotherapie na vaccinatie effectiever is bij die patiënten die een immunologische response op de vaccinatie lieten zien.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
9713 GZ
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)

- gegeven schriftelijke toestemmingsverklaring
- histologisch bewezen epitheliaal ovarium carcinoom
- tenminste 4 weken na beeindiging van de laatste kuur chemo-therapie
- Stijgend CA-125 in het serum na de "eerstelijs"-behandeling en geen meetbare ziekte volgens de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) criteria, of
- Stijgend CA-125 in het serum na de "eerstelijs"-behandeling met meetbare ziekte volgens de RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) criteria, maar niet bereid of anderszins geschikt voor tweedelijs-chemotherapie
- 18-jaar of ouder en levensverwachting van tenminste 3 maanden
- "Performance status" tussen 0 en 2 (WHO schaal)
- Adequate lever-, nier-, en beenmergfunctie gedefinieerd als:
ASAT <100 U/l; ALAT <113 U/l; PT 9-12 sec; APTT 23-33 sec; kreatinine < 135 µmol/l; WBC > 3.0 x 10⁹/L; bloedplaatjes > 100 x 10⁹/L; hemoglobine > 6.0 mmol/l.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- zwangerschap en/ of borstvoeding
- (A)symptomatische cystitis
- overige maligniteiten (voorheen of huidig), behalve basaalcel of planocellulair carcinoom van de huid
- Immunosuppressieve agentia, behalve opsmeebare en inhalatie cortico-steroiden.
- Voormalige therapie met een "biologic response modifier".
- Deelname aan een andere studie met onderzoeksmedicatie.
- Andere belangrijke ziekte die kan interfereren met het uitvoeren van de studie (bijvoorbeeld

ongecontroleerde hypertensie, ernstige of instabiele hartziekte, neurologische en psychiatrische afwijkingen)
-Tekenen of symptomen van metastase van het Centraal Zenuw Stelsel
-Misbruik van drugs of alcohol.

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:	17-10-2008
Aantal proefpersonen:	19
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Endoxan
Generieke naam:	cyclofosfamide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-07-2008

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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2007-007734-19-NL
CCMO	NL21308.000.07