

Dubbel-geblindeerde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde fase IIa klinische studie om de veiligheid en immunogeniciteit van therapeutische vaccinatie met RUTI® te onderzoeken bij patiënten met multidrug-resistente tuberculose na voldoende intensieve-fase behandeling

Gepubliceerd: 19-10-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Primaire eindpunt: Evalueren van de veiligheid van het nieuwe anti-TB-vaccin RUTI® (25 µg FCMtb) bij patiënten met MDR-TB die positief reageren op de tweede lijns (standaard) MDR-TB behandeling, zoals blijkt uit de klinische, microbiologische, en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Mycobacterium-infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43117

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Veiligheid van RUTI® vaccinatie in MDR-TB patiënten

Aandoening

- Mycobacterium-infectieziekten
- Luchtweginfecties

Synoniemen aandoening

Infectie met *Mycobacterium tuberculosis* dat niet meer gevoelig is voor tenminste de twee belangrijkste antibiotica, Multiresistente tuberculose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Archivel Farma S.L.

Overige ondersteuning: Archivel Farma S.L., Archivel Farma, S.L., Badalona, Spanje, ontwikkelaar van het RUTI® vaccine

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Immunotherapie, Multidrugresistentie, RUTI vaccine, Tuberculose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat van deze studie is veiligheid. Dit wordt beoordeeld met behulp van klinische, routine-laboratorium en radiologische gegevens verkregen tijdens follow-up.

- Lokale verdraagbaarheid (beperkte functie, zwelling, roodheid, pijn, jeuk) worden dagelijks onderzocht gedurende de eerste week en wekelijks in de resterende 7 weken van de follow-up.

- Systemische verdraagbaarheid (lichaamstemperatuur, pruritis, huiduitslag, gewrichtspijn, spierpijn, misselijkheid, malaise, hoofdpijn) wordt dagelijks beoordeeld tijdens de eerste week en wekelijks in de resterende 7 weken follow-up.

- Klinische beoordeling (bloeddruk, hartslag, ademhaling en pulsoxymetrie): deze parameters worden gemeten tijdens de screening, onmiddellijk vóór

vaccinatie en in week 1, 2, 3, 4, 6 en 8 gedurende de follow-up.

- bijwerkingen (Adverse Events) die door patiënten spontaan of door de studie/behandelend arts bij navraag worden vastgesteld.

- Thoraxfoto*s genomen voor vaccinatie en in week 8 follow-up voor beoordeling van de uitgebreidheid en aard van longafwijkingen

- Laboratoriumtesten bij screening en in week 2 en 8 na vaccinatie:

 - o volledig bloedbeeld, hematologie;

 - o serum chemie (lever- en nierfunctie);

 - o BSE, CRP;

 - o Glucose

Secundaire uitkomstmaten

Immunogeniciteit is het secundaire eindpunt van het onderzoek en de testen zullen worden uitgevoerd aan de London School of Tropical Medicine and Hygiene, UK. Het wordt getest door het meten van de

i) IFN-* productie door gestimuleerde perifere bloed mononucleaire cellen (PBMC) na stimulatie met een panel van antigenen; placebo en interventie groep worden op drie tijdstippen (vóór de vaccinatie, 2 en 8 weken na vaccinatie) vergeleken. De gebruikte techniek is ELISPOT (Enzyme-linked immunosorbent spot)

ii) Mycobacteriële groeiremning assay (Mycobacterial Growth Inhibition Assay, MGIA). Deze functionele immunogeniciteits-assay meet het cumulatieve vermogen van de patiënt-verkregen PBMCs de mycobacteriële groei in een ex vivo systeem

te remmen. Mycobacteriële groeiremming wordt gekwantificeerd met een BACTEC MGIT (Mycobacterial Growth Indicator Tube, net als voor vloeibare kweek) systeem en het tellen van kolonie-vormende eenheden (CFU count) om de afname van levende bacteriën na vaccinatie in aanwezigheid van PBMC's te meten. De beoordeling zal worden uitgevoerd na 4 dagen gezamenlijk kweken van PBMC, met *Mycobacterium bovis* BCG als immuun target. Dit is een nieuwe methode om immunogeniciteit te meten, wat nog niet eerder met PBMCs van klinische vaccinstudies is getest.

Verkennd eindpunt: Effect op een klinisch relevant eindpunt

Verschil tussen de interventie- en controlegroep in de tijd totdat de sputum kweek positief wordt - onmiddellijk vóór vaccinatie, en na 8 weken na vaccinatie, bij groei in vloeibaar medium (MGIT), uit te lezen op dag 10.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Multiresistente tuberculose (MDR-TB) vormt een grote bedreiging voor de gezondheidszorg in de Europese Regio, en daarom ook voor de Europese Unie. Hoewel de behandelduur onder strikte omstandigheden kan worden beperkt tot 9-12 maanden moet MDR-TB meestal 20-24 maanden behandeld worden met toxische en dure tweede / derde lijns-middelen. Wereldwijd is de behandeling bij slechts 50% van de patiënten succesvol (WHO, Global Tuberculosis Report, 2015, Genève, Zwitserland). Naast nieuwe antibiotica zijn ook andere, alternatieve therapeutische opties noodzakelijk. De verwekker van MDR-TB - MDR *M. tuberculosis* * kan onder druk van antimicrobiële therapie in een persister of slapende toestand overgaan; dit fenotype lijkt identiek aan de latente vorm waarmee 23% van de wereldbevolking mee besmet is. Deze persister sub-populatie heeft een laag metabolisme waardoor deze persister bacillen niet door

conventionele geneesmiddeltherapie bereikt worden en dit maakt langdurige behandeling nodig om therapie falen en re-activatie van de ziekte na staken van therapie te voorkomen. Het is tegelijkertijd ook de kern van het probleem waardoor TB zo moeilijk uit te bannen is; als immuuntherapie zou blijken te werken bij persister MDRTB bacillen opent zich wellicht een mogelijkheid voor een doorbraak voor eliminatie van TB op wereldwijde schaal.

Het RUTI® vaccin is ontwikkeld om een immuunreactie op te wekken gericht op de antigenen die deze persister bacillen tot expressie brengen. Het vaccin bestaat uit gefragmenteerde en geïnactiveerde *M. tuberculosis* gekweekt onder stress omstandigheden waardoor persister antigenen tot expressie komen. RUTI® vaccin is klinisch getest in fase I en II studies bij gezonde vrijwilligers en individuen met latente TB infectie, en ook bij HIV gecoïnfecteerde patiënten en is in dat onderzoek veilig en immunogeen gebleken.

De hypothese dat RUTI® vaccin helpt bij de behandeling van MDR-TB in combinatie met standaard antibiotische therapie is dat het vaccin het immuunsysteem stimuleert om persister bacillen onder voortgaande antibiotische behandeling op te ruimen. Het uiteindelijke doel is om de behandelduur (20 maanden) te verkorten en de kans op falen en relapse te verminderen. De eerste stap is om aan te tonen dat het RUTI® vaccin veilig is voor patiënten met MDR-TB op twee verschillende tijdstippen van vaccinatie.

Doel van het onderzoek

Primaire eindpunt: Evalueren van de veiligheid van het nieuwe anti-TB-vaccin RUTI® (25 µg FCMtb) bij patiënten met MDR-TB die positief reageren op de tweede lijns (standaard) MDR-TB behandeling, zoals blijkt uit de klinische, microbiologische, en radiologische respons criteria. De veiligheid wordt door standaard bloedonderzoek, en lichamelijk onderzoek geëvalueerd.

Secundair eindpunt: Evalueren van de immunogeniciteit van het nieuwe anti-TB-vaccin RUTI® (25 µg FCMtb) te evalueren bij patiënten met MDR-TB die positief reageren op de tweede lijns (standaard) MDR-TB behandeling zoals blijkt uit i) een ex vivo IFN-γ-ELISPOT assay en een ii) nieuwe Mycobacteriële groeiremming assay (Mycobacterial Growth Inhibition Assay, MGIA).

Verkenkend eindpunt:

Om de werkzaamheid te evalueren van het anti-TB-vaccin RUTI® (25 µg FCMtb) gemeten als de vermindering van het aantal bacillen in het sputum van patiënten met MDR-TB die gunstig reageren op de medicamenteuze TB behandeling, blijkend uit een toename van de tijd tot de kweek in vloeibaar medium positief wordt.

Onderzoeksopzet

Prospectieve, gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, placebo-gecontroleerde klinische fase IIa studie om de veiligheid en

immunogeniciteit van RUTI® vaccin bij MDR-TB patiënten te evalueren die gunstig te reageren op standaard MDR-TB behandeling. Cohort A krijgt de vaccinatie op het tijdstip 16 weken na aanvang van de standaard MDR-TB behandeling. Indien deze interventie, naar het oordeel van een onafhankelijk panel van deskundigen (DSMB), klinisch veilig is gebleken, zal een volgende groep patiënten (cohort B) worden gevaccineerd op het tijdstip 12 weken na aanvang van de standaard MDR-TB behandeling. Alle patiënten zullen worden gevolgd t/m 8 weken na vaccinatie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Studie deelnemers zullen een éénmalige dosis van 25 >g van ofwel RUTI® vaccin of placebo subcutaan in de m. deltoideus door de behandelend longarts toegediend krijgen op het tijdstip 16 weken na aanvang van de standaard MDR-TB behandeling voor Cohort A, en op het tijdstip 12 weken na aanvang van de standaard MDR-TB behandeling voor Cohort B).

Inschatting van belasting en risico

In eerdere klinische studies werden lokale bijwerkingen zoals zwelling, jeuk en roodheid gemeld. We vermijden het onwaarschijnlijke geval van een doorgeschoten immuunrespons door ervoor te zorgen dat vaccinatie alleen gegeven wordt als de antimicrobiële behandeling aan is geslagen, blijkend uit klinische evaluatie, laboratoriumtests, microbiologisch en de thoraxfoto.

Klinische evaluatie: patiënten worden in de eerste week na vaccinatie één keer per dag beoordeeld en in week 2, 3, 4, 6 en 8 één keer in de week. Elk bezoek duurt tussen 10-30 minuten. Voor het testen van immunogeniciteit wordt 40 ml (gelijk aan 8 eetlepels) bloed afgenomen: één keer voor de vaccinatie; en daarna nog op tijdstippen 2 en 8 weken na vaccinatie; bloedafname zal worden gecombineerd met routine bloedonderzoek waar mogelijk.

Deelnemers profiteren van state-of-the-art diagnostiek, geoptimaliseerde behandeling en eventueel versterkte immuunreactie gericht op persisterende en latente bacillen. Volgens de richtlijnen van de WHO duurt de MDR-TB behandeling 9-20 maanden, en de tweede lijns-TB middelen veroorzaken veel vervelende bijwerkingen. Bij slechts 50% van de patiënten kan de behandeling beperkt worden tot 9-12 maanden, bij andere patiënten is de behandelduur 20-24 maanden. Bij slechts < 50% is het effect van de behandeling met de huidige middelen succesvol; velen falen, sterven, of krijgen een relapse kort na het voltooien van de behandeling. Geneesmiddel-resistentie neemt nog steeds verder toe en er zijn maar weinig geneesmiddelen in ontwikkeling die uiteindelijk beschikbaar komen om MDR-TB te behandelen. Daarom moeten we dringend nieuwe manieren zoeken om deze patiënten te helpen. Al bij al zullen deze patiënten profiteren van dit onderzoek met het uiteindelijke doel om deze langdurige behandeling in te korten en meer effectief te maken.

Contactpersonen

Publiek

Archivel Farma S.L.

C/ Fogars de Toderà 61
Badalona, Barcelona 08916
ES

Wetenschappelijk

Archivel Farma S.L.

C/ Fogars de Toderà 61
Badalona, Barcelona 08916
ES

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)

- vrouwen en mannen * 18 jaar oud;- vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een zwangerschapstest ondergaan bij inclusie om zwangerschap uit te sluiten, en moeten toestemmen om middelen te gebruiken om zwangerschap te voorkomen tijdens, en tot 30 dagen na de studie;- de patiënt moet schriftelijk informed consent geven ; - de patiënt moet bereid en in staat zijn om op alle afspraken te komen en mee te doen aan alle studie procedures;;- bij wie actieve MDR-TB is vastgesteld, en daarom met tweede lijns TB middelen behandeld worden;;- MDR-TB patiënten met Mycobacterium tuberculosis (of Mycobacterium

africanum) bevestigd door sputumkweek ; - met succes 16 (Cohort A) of 12 weken (Cohort B) volledig gesuperviseerde MDR-TB behandeling hebben voltooid, en goed hebben gereageerd op de behandeling, blijkend uit:;1) klinische respons criteria: bij patiënten die zich presenteerden met drie klassieke symptomen (gewichtsverlies, chronische hoest, koorts of nachtzweeten), moet klinische verbetering vastgesteld worden bij ten minste twee van de drie symptomen, met een interval van ten minste 4 weken; ;bij patiënten met slechts twee van deze drie symptomen die aanvankelijk aanwezig waren dienen patiënten verbetering in ten minste één symptoom te vertonen, met een interval van ten minste 4 weken; en daarnaast moeten patiënten geen klinische verslechtering laten zien - dat wil zeggen, toenemend gewichtsverlies of toegenomen hoest, of het opnieuw ontstaan van koorts of nachtzweeten. ;Bovendien moet de arts een in het algemeen genomen klinische verbetering op de behandeling vaststellen. Voorbijgaande verslechtering van de thorax Röntgenfoto kan worden verklaard door een paradoxale ontstekingsreactie, en kan derhalve niet zonder meer worden geduid als falen van de behandeling; een dergelijke beslissing hangt af van consensus die moet worden bereikt binnen de DSMB.;2) Microbiologische respons criteria: blijkend uit verbetering in tenminste 2 metingen met e interval van ten minste 4 weken, met behulp MGIT (Mycobacterial Growth Indicator Tube, afgelezen 10 dagen na incubatie)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- ontbreken van de mogelijkheid om schriftelijk informed consent te geven;- vrouwen die zwanger zijn of zwanger willen worden tijdens de studieperiode;;- zodanig ernstige ziekte dat follow-up tijdens de studieperiode onmogelijk wordt: verwacht overlijden binnen de studieperiode, blijkend uit ademhalingsproblemen, lage bloeddruk, een WHO performance score 3-4; betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel (CNS) van tuberculose (TB meningitis, intracraniële tuberculomen) omdat er te weinig bewijs is voor een doeltreffende penetratie voor de tweede-lijn TB middelen in het CNS;;- Belangrijke co-morbiditeit die follow-up tijdens de studieperiode onmogelijk maken, zoals actieve longkanker, acuut coronair syndroom, hartfalen ernstiger dan NYHA klasse 2; een diagnose van uitgezaaide maligniteit; nierfalen ernstiger dan een creatinineklaring <30 ml / min berekend met de Cockcroft-Gault formule, waardoor toediening van aminoglycosiden en capreomycine, de belangrijkste tweedelijns TB-middelen ernstig wordt bemoeilijkt; obesitas ($BMI > 30$ kg/m²); chronische leverziekte - Child-Pugh klasse C;;- feitelijke of te verwachten dagelijkse systemische toediening van een dosis van * 10 mg prednison of overeenkomende sterkte vanaf 14 dagen voorafgaand aan het begin van de studie. Opmerking: patiënten mogen een **acute, korte kuur methylprednisolon of prednison of vergelijkbaar product ontvangen om een acute exacerbatie van COPD of astma te behandelen;- Cytotoxische chemotherapie of bestraling binnen 3 maanden voorafgaand aan het onderzoek;- HIV co-infectie, met CD4 <350 kopieën/ml; bij CD4 >350 kopieën/ml wordt verwacht voldoende cellulaire immuunrespons verwacht voor deelname;- Bloed transfusie in de laatste drie weken voorafgaand aan studiedeelname;- Gedocumenteerde allergie voor TB-vaccins, met name aan het RUTI® vaccin.;;- de onderstaande labwaarden:

* Aspartate aminotransferase (AST) of alanine aminotransferase (ALT) > 3 x boven de bovengrens van normaal (ULN)

* totaal bilirubine > 2 x ULN
* aantal neutrofiële granulocyten * 500/mm³
bloedplaatjes < 50.000/mm³

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	RUTI® vaccine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2017

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2018
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
Ander register	201600136
EudraCT	EUCTR2016-000850-36-NL
CCMO	NL56995.000.16