

Een fase II gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studie naar de veiligheid en immunogeniciteit van intranodale vaccinatie met TriMix/mRNA in chronisch HIV geïnfecteerde patiënten tijdens cART

Gepubliceerd: 06-02-2017 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Evaluatie van de veiligheid en immunogeniciteit van iHIVARNA-01 als een nieuw therapeutisch vaccin in HIV geïnfecteerde patiënten.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Immunodeficiëntiesyndromen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46133

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

iHIVARNA fase II studie

Aandoening

- Immunodeficiëntiesyndromen
- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

AIDS, HIV infectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Europese unie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: HIV, immunotherapie, intranodaal, mRNA

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- * Evaluatie de veiligheid en verdraagbaarheid van intranodale iHIVARNA-01 vaccinatie in vergelijking met placebo, gericht op de aard, frequentie en ernst van lokale adverse voorvallen (pijn, huidreacties inclusief zwellingen) en systemische bijwerkingen (temperatuur, rillingen, hoofdpijn, misselijkheid, braken, malaise, and spierpijn).
- * Evaluatie van de immunogeniciteit van een immunisatie schema met HIV-TriMix-mRNA (iHIVARNA-01) om de frequentie van HIV-specifieke T-cel responsen te verhogen tussen baseline en 2 en 14 weken na de laatste injectie in vergelijking met de controle groepen, geïmmuniseerd met alleen TriMix-mRNA of alleen WFI.

Secundaire uitkomstmaten

- * Evaluatie van de omvang en kinetiek van de HIV-specifieke CD4+ and CD8+ T cel responsen opgewekt door het immunisatie schema in de 3 groepen, m.b.v. twee methodes (ELISPOT, intra-cellulaire cytokine kleuring - ICS) bij baseline en op week 6 en 30.
- * Evaluatie van het vermogen van het immunisatie schema om de tijd tot virale rebound, na therapie onderbreking (ATI) op week 6, te verlengen.

- * Evaluatie van het suppressieve effect op plasma viral load in vivo na ATI van W6 tot W18 in vergelijking met twee controle groepen, die alleen TriMix of alleen WFI krijgen toegediend.
- * Bepaling van het deel van de patiënten met controle van virale load below (ondetecteerbaar) 12 and 24 weken na start ATI (functional cure).
- * Evaluatie van het percentage patiënten die een primaire immuun respons heeft ontwikkeld tegen eerder niet herkende HIV peptiden.
- * Analyse van de inductie of versterking van de CD8+ T-cel HIV suppressive capaciteit.
- * Evaluatie van het effect op het reservoir gemeten door proviraal DNA en intracellulair viraal RNA (niet gespliced en multiple spliced viraal RNA).
- * Detectie van virale immuun escape d.m.v. sequencing van HIV en het uitvoeren van zeef effect analyses op virus dat terugkomt na cART onderbreking.
- * Evaluatie van de gastheer eiwit mRNA expressie profielen in volledig bloed bij baseline en W6 en W18.
- * Opslag van samples voor toekomstige bepaling van darm microbiota samenstelling en diversiteit in relatie tot HIV immuun status.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het humaan immunodeficiency virus (HIV) is een RNA virus met een enkele (+) streng, die behoort tot het lentivirus genus. Het infecteert voornamelijk humane dendritische cellen (DCs), macrofagen en CD4+T cellen waar het integreert in het gastheer genoom na reverse transcriptie tot dubbelstrengs DNA. In de afwezigheid van antiretrovirale therapie, ontwikkelt zich het acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) wat wordt gekenmerkt door een progressieve

depletie van CD4+ T cellen. Patiënten met geavanceerde HIV infectie hebben CD4+ T-cel aantallen onder 50 cellen/mm³ en hun gemiddelde levensverwachting is 12 to 18 maanden zonder antiretrovirale therapie.

De HIV pandemie heeft meer dan 35 miljoen doden veroorzaakt wereldwijd. In december 2013, waren naar schatting 35 miljoen mensen geïnfecteerd met HIV, waarvan er 23.5 miljoen in Sub-Sahara gebieden leefden.

De huidige therapie voor HIV infectie is gebaseerd op gecombineerde anti-retroviral behandeling (cART). HIV geïnfecteerde patiënten, die met cART behandeld worden vertonen een gestabiliseerde conditie zonder klinische progressie. Echter, cART moet levenslang ingenomen worden, en kan er niet voor zorgen dat HIV uit het lichaam verdwijnt. Hierdoor zijn er hoge kosten voor medicatie, met de moeilijkheden voor therapie trouw en logistieke problemen van medicijn beschikbaarheid, vooral in ontwikkelingslanden, maar ook in de ontwikkelde wereld. Er is dus een duidelijke onbeantwoorde vraag naar kosteneffectieve en uitvoerbare behandeling van HIV patiënten. Therapeutische vaccinatie is een aantrekkelijke strategie gericht op het bereiken van een *functionele genezing*, een situatie waarin het immuunsysteem in staat is de virale replicatie te controleren zonder de hulp van cART.

Hiertoe zijn, verschillende antigene moleculen, toedienings-routes en strategieën gebruikt, tot nu toe met beperkt succes. De meest veelbelovende resultaten zijn behaald door Garcia et al. (partner van het iHIVARNA consortium). In deze klinische trial werden HIV-geïnfecteerde patiënten behandeld met autologe dendritische cellen beladen met HIV virale partikels, een strategie die *ex vivo modificatie van DCs* wordt genoemd. De resultaten van deze klinische trial duiden erop dat op DC gebaseerde vaccins een veelbelovende strategie voor therapeutische vaccinatie zijn. Vaccins gebaseerd op DC maken gebruik van het vermogen van DCs om antigenen op te nemen en te presenteren aan CD4+ en CD8+ T cellen. Dit veroorzaakt een immuun respons die geïnfecteerde cellen lyseert wat uiteindelijk kan leiden tot de controle van virale replicatie. Zo is er bijvoorbeeld een klein percentage van individuen die virus replicatie efficient onderdrukken in de afwezigheid van cART (bekend als *elite controllers*). De controle van virale replicatie in deze mensen was geassocieerd met effectieve CD8+T cel responsen.

De resultaten van Garcia et al. toonden een reductie van 90-95% van de pVL in HIV geïnfecteerde patiënten, een *functionele genezing* (een 100% reductie van pVL) werd niet bereikt. Daarbij is het gebruik van ex vivo gemodificeerde DCs is technische uitdaging voor wijdverbreid gebruik en een kostbare strategie.

Daarom is iHIVARNA-01, het product dat nu ontwikkeld wordt, gebaseerd op zogenaamde *in vivo modificatie van DCs*. Hierbij wordt het product direct toegediend aan de patiënt zonder de noodzaak om DCs ex-vivo te modificeren.

De voorgenomen indicatie voor iHIVARNA-01 is de therapeutische vaccinatie van HIV geïnfecteerde patiënten. iHIVARNA-01 is een biologisch product dat bestaat uit naakt mRNA dat wordt toegediend via de intranodale route.

Het product is een combinatie van mRNA sequenties die hoofddoelen steunen: 1) aanleveren van effectieve HIV antigenen voor specifieke T cel activatie die leidt tot beschermende immuniteit (HIVACAT mRNA sequentie) en 2) aanleveren van adequate stimuli nodig voor de activation van antigeen presenterende cellen

(APCs) (DCs) en co-activatie van specifieke T cellen (TriMix mRNA sequenties).

Doel van het onderzoek

Evaluatie van de veiligheid en immunogeniciteit van iHIVARNA-01 als een nieuw therapeutisch vaccin in HIV geïnfecteerde patiënten.

Onderzoeksopzet

Fase II multicenter dubbel blindplacebo gecontroleerde interventie studie. Elke patiënt wordt gedurende 30 weken na de eerste vaccinatie gevolgd. De studieduur wordt geschat op 38 weken, na de inclusie van de eerste patiënt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Een groep (n=40) krijgt het HIVACAT TriMix (300 microgram TriMix + 900 microgram HIVACAT-T) vaccin intranodaal bij drie gelegenheden met een tweewekelijkse interval. Een controle groep (n=15) ontvangt TriMix alleen (300 microgram TriMix) en een groep (n=15) ontvangt een fysiologische zoutoplossing intranodaal bij drie gelegenheden met een tweewekelijkse interval. Twee weken na de laatste vaccinatie wordt cART behandeling onderbroken. Als de plasma virale load detecteerbaar is, wordt cART herstart twaalf weken na de onderbreking. cART kan altijd worden herstart om medische redenen, zoals beoordeeld door de clinical investigator.

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan de trial bestaat uit 15 visites aan het ziekenhuis met een geschatte 11 uur voor vaccinaties en onderzoek, gedurende een 30-weekse periode. Gedurende deze visites wordt bloed afgenomen voor verschillende testen. In totaal zal 926ml bloed worden afgenomen over een periode van 30 weken.

Voorafgaand aan deelname zal een lichamelijk onderzoek plaatsvinden. De patiënt wordt gevraagd een patiënten dagboek in te vullen met plaatselijke en algemene bijwerkingen in de eerste week na elke vaccinatie.

Intranodale vaccinatie kan verschillende bijwerkingen veroorzaken: lokale injectie plaats reacties: pijn, jeuk, roodheid/verkleuring of blaren gevuld met vocht of bloed op de plaats van injectie. Harde zwelling in de huid op of bij de plaats van injectie. Algemene/systemische reacties: temperatuur stijging, rillingen/stijfheid, malaise, vermoeidheid, spierpijn, hoofdpijn, misselijkheid of braken.

Als gevolg van cART onderbreking kan een "viraal rebound syndroom" optreden, met symptomen die lijken op een acute HIV infectie. Mogelijke symptomen zijn: koorts, vermoeidheid, keelontsteking, zwelling van de lymfeklieren, huiduitslag en/of gewichtsverlies.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN,
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80
Rotterdam 3015 CN,
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. * 18 jaar oud;
2. Vrijwillig ondertekend toestemmingsformulier;
3. Bewezen HIV-1 infectie (met gedocumenteerde antilichamen tegen HIV-1 en detecteerbaar plasma HIV-1 RNA voor begin van therapie);
4. Op stabiele behandeling met een cART regime (antiretrovirale therapie bestaande ten minste drie geregistreerde antiretrovirale middelen) voor ten minste drie jaar;
5. Nadir CD4+ * 350 cellen/*l (tot 2 occasionele uitslagen * 350 cellen/*l zijn toegestaan);

6. Huidig CD4+ cel aantal * 450 cellen/*l;
- 7 HIV-RNA onder 50 kopieën/mL in de laatste 6 maanden voorafgaand aan randomisatie, tijdens ten minste twee bepalingen (occasionele zogenaamde *blips* * 500 kopieën/mL zijn toegestaan)
8. Indien seksueel actief, bereidheid tot het gebruik van een betrouwbare methode voor het reduceren van het risico van transmissie naar de seksuele partner tijdens de onderbreking van de cART behandeling (inclusief PrEP)
 - a. Voor heteroseksueel actieve vrouwen, het gebruik van een effectieve methode van contraceptie met de partner (gecombineerde orale contraceptie pil, geïnjecteerde of geïmplementeerde contraceptie, consistent gebruik van condooms, fysiologische of anatomische steriliteit (zelf of van partner) vanaf 14 dagen voor de eerste vaccinatie tot vier maanden na de laatste vaccinatie.
 - b. Voor heteroseksueel actieve mannen, gebruik van een effectieve voor contraceptie met hun partner vanaf de eerste dag van vaccinatie tot vier maanden na de laatste vaccinatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Behandeling met niet-cART regime voorafgaand aan cART regime;
2. Eerder falen op antiretrovirale therapie en/of mutaties die resistentie tegen antiretroviral therapie geven;
3. Niet-subtype B HIV infectie;
4. Actieve Hepatitis B virus en/of Hepatitis C virus co-infectie;
5. Geschiedenis van een CDC class C voorval;
6. Zwangere vrouw (bewezen met een positieve zwangerschapstest), borstvoeding gevend of de intentie om zwanger te worden tijdens de studie;
7. Verleden van maligniteit * 30 dagen (of langere periode op klinisch oordeel van de onderzoeker) voorafgaand aan de screening
8. Actieve infectie (38°C of hoger) * 10 dagen voorafgaand aan de screening visite en/of eerste vaccinatie;
9. Therapie met immunomodulatoire agentia (bijv. systemische corticosteroïden), inclusief cytokinen (bijv. IL-2), immunoglobulinen en/of cytostatische chemotherapie * 90 dagen voor screening. Dit omvat niet de seizoensgriep, hepatitis B en/of andere reis gerelateerde vaccins;
10. Congenitale, verworven of geïnduceerde stollingsafwijkingen, zoals thrombocytopenie (thrombocyten < 150x10⁹/L) en/of huidig gebruik van anti-coagulant medicatie (bijv. coumarinen, remmers van Xa); Gebruik van NSAID (inclusief acetylsalicylzuur) is toegestaan, maar het wordt geadviseerd deze behandeling 10 dagen voor vaccinatie te onderbreken;
11. Gebruik van enig ander onderzoeksgeneesmiddel * 90 days voorafgaand aan studie entree;
12. Een werknemer van de onderzoeker of onderzoeksplek, met directe betrokkenheid bij de voorgestelde studie of andere studies onder leiding van de onderzoeker of studieplek of een familielid van een werknemer van de onderzoeker
13. Enige andere gesteldheid die naar mening van de onderzoeker de evaluatie van de studiedoelen kan beïnvloeden.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-04-2017
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	iHIVARNA-01
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	TriMix

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2017
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2017
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	EUCTR2016-002724-83-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02888756
CCMO	NL57593.000.16