

Een Fase 1 Klinische Studie ter Evaluatie van de Veiligheid en Immunogeniciteit van het Recombinant Hiv-1 Envelop Eiwit ConM SOSIP.v7 gp140 Vaccin, Geadjuvanteerd met MPLA Liposomen, in Gezonde, Hiv-Negatieve Volwassenen

Gepubliceerd: 04-03-2019 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Het primaire doel van deze studie is het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van intramusculaire toediening van het hiv-1 envelop eiwit ConM SOSIP.v7 gp140 vaccin, geadjuveerd met liposomaal MPLA, in hiv-negatieve volwassenen. Het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Virale infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48531

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ACTIVE-001

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

hiv/aids, Hiv-infectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hiv, Immune respons, SOSIP, Vaccin

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Proportie deelnemers met een $\geq$ graad 3 ongewenst voorval, gerekend vanaf de dag van elke vaccinatie tot 7 dagen nadien.
2. Proportie deelnemers met $\geq$ graad 3 en/of vaccin-gerelateerde ongewenste voorvallen, waaronder veiligheid laboratorium (biochemie, hematologie) parameters, gerekend vanaf de dag van elke vaccinatie tot 28 dagen nadien.
3. Proportie deelnemers met ernstige vaccin-gerelateerde ongewenste voorvallen, gedurende de gehele studie periode.

Secundaire uitkomstmaten

1. Autoloog neutraliserende antistoffen geïnduceerd door vaccinatie met ConM SOSIP.v7 gp140, geadjuvanteerd met MPLA liposomen:
 - a. Autoloog neutraliserende antistof titers in serum;
 - b. Proportie deelnemers met autoloog neutraliserende antistoffen.
2. Trimeer bindende antistof respons geïnduceerd door vaccinatie met ConM SOSIP.v7 gp140, geadjuvanteerd met MPLA liposomen:
 - a. Grootte van de trimeer bindende antistof respons.
 - b. Proportie deelnemers met trimeer bindende antistoffen.

3. Heteroloog neutraliserende antistoffen geïnduceerd door vaccinatie met ConM

SOSIP.v7 gp140, geadjuvanteerd met MPLA liposomen:

a. Heteroloog neutraliserende antistof titers in serum (i.e. tegen aanvullende

(Tier 1a/b, Tier 2) virus varianten);

b. Proportie deelnemers met heteroloog neutraliserende antistoffen.

4. De inductie van een Env-specifieke B cel respons zal worden geanalyseerd en

vergelijkingen worden gemaakt tussen individuen met lage, hoge en duurzame

neutraliserende antistof titers (i.e. persisterend bij 12 en 18 maanden

follow-up):

- Env-specifieke plasmablast repertoire sequentie analyse in perifeer bloed;

- Env-specifieke voorloper en geheugen B cel repertoire sequentie analysis in perifeer bloed;

- Env-specifieke kiemcentrum B cel repertoire sequentie analyse in de afvoerende lymfeklier(en).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Humaan immunodeficiëntie virus (hiv) veroorzaakt een wereldwijde pandemie die bijna 37 miljoen mensen treft en waar nog jaarlijks 1.8 miljoen nieuwe infecties bijkomen. Omdat er momenteel slechts 21.7 miljoen mensen toegang hebben tot antiretrovirale therapie (ART), is een beschermend vaccin cruciaal om verdere verspreiding van HIV om halt te roepen en de pandemie te elimineren. Gezien de beschermende werking van neutraliserende antistoffen zou een vaccin wat deze antistoffen opwekt tegen het hiv-envelop eiwit (Env) een grote stap in de goede richting zijn. Desalniettemin, het ontwerpen van een effectief vaccin wat in staat is tot het opwekken van neutraliserende antistoffen wordt ten eerste bemoeilijkt door de instabiliteit en structurele flexibiliteit van het

trimerische Env eiwit. De ontwikkeling van gestabiliseerde, native-like trimerische Env eiwitten, genaamd SOSIP eiwitten, was een belangrijke doorbraak in het hiv-vaccin veld door het overkomen van deze hindernis. Het prototype SOSIP eiwit, BG505 SOSIP.664, was het eerste op Env gebaseerde immunogeen dat consequent neutraliserende antistoffen induceerde tegen neutralisatie-resistente virussen in dieren. Daarnaast leidde immunisatie met de BG505 trimeer tot bescherming tegen BG505 virus infectie in makaken. De grote variabiliteit van hiv-1 blijft echter een groot obstakel in het kunnen genereren van brede bescherming door middel van breed neutraliserende antistoffen. Een vaccin gebaseerd op een consensus sequentie wordt gedacht beter in staat te zijn tot het kunnen induceren van breed reikende neutralisatie, omdat consensus sequenties minder virusvariant-specifieke antigenen bevatten en omdat deze sequenties meer gelijkenis tonen met individuele virus isolaten dan individuele isolaten met elkaar. Derhalve werd de native-like ConM SOSIP.v7 gp140 Env trimeer ontwikkeld, welke gebruikt wordt in deze studie. Dit ontwerp is gemodelleerd naar het BG505 SOSIP.664 prototype, maar gebaseerd op een consensus sequentie van hiv-1 virus isolaten uit groep M, verantwoordelijke van de globale hiv-epidemie. Toediening van ConM SOSIP.v7 is veilig bevonden in preklinische studies in konijnen en makaken. Daarnaast lieten deze preklinische studies opvallend krachtige autologe neutralisatie zien, alsook bescheiden kruis-neutralisatie. Met deze veelbelovende resultaten in gedachten willen wij nu de veiligheid, verdraagbaarheid en immunogeniciteit van het ConM SOSIP.v7 vaccin, geadjuveerd met liposomaal monophosphoryl lipid A (MPLA), onderzoeken in gezonde, hiv-negatieve volwassenen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van intramusculaire toediening van het hiv-1 envelop eiwit ConM SOSIP.v7 gp140 vaccin, geadjuveerd met liposomaal MPLA, in hiv-negatieve volwassenen. Het secundaire doel is het bepalen van de capaciteit van het hiv-1 envelop eiwit ConM SOSIP.v7 gp140 vaccin, geadjuveerd in liposomaal MPLA, tot het opwekken van een humorale immuunrespons in hiv-negatieve volwassenen en om deze immuunrespons verder te karakteriseren in de systemische en lymfoïde compartimenten.

Onderzoeksopzet

De huidige studie betreft een monocenter, gerandomiseerde, open-label, ongecontroleerde, fase 1 klinische studie. De studie zal worden uitgevoerd in het Amsterdam UMC, locatie AMC. Twintig vrijwilligers zullen over de twee studie armen worden gerandomiseerd in een 1 : 1 ratio, met elk een ander dosering schema (zie Interventie). De randomisatie zal worden gestratificeerd naar geslacht, om zo mogelijke verschillen in immunologische uitkomstmaten tussen mannen en vrouwen te kunnen herkennen. Om te kunnen compenseren voor potentiële uitval van maximaal 20% van de proefpersonen zal een over-inclusie

van twee proefpersonen per studie arm worden toegestaan. Proefpersonen worden tot maximaal 70 dagen voor de eerste vaccinatie gescreend en zullen tot zes maanden na de laatste vaccinatie worden gevolgd. Om persisterende immunogeniciteit te kunnen monitoren zal twaalf maanden na de laatste vaccinatie een laatste studie contact plaatsvinden. Proefpersonen zullen in totaal drie maal intramusculair worden gevaccineerd. Daarnaast wordt er 18 maal bloed afgenomen middels venapunctie, wordt er op baseline en week 10 een leukaferese uitgevoerd en op week 3 en week 11 een axillaire lymfeklier fijne naald aspiratie (FNA). Deze procedures zullen plaatsvinden gedurende 22 studie contacten, over een totale periode van 21 maanden. Dit is inclusief screening, als ook vier telefonische contacten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Vaccinatie zal plaatsvinden op maand 0, 2 en 6. Tien proefpersonen zullen per keer 100 µg ConM SOSIP.v7 gp140 ontvangen (groep A). Tien proefpersonen zullen een 20% fractionele boost dosis van 20 µg ontvangen op het derde en tevens laatste tijd punt (groep B). Alle vaccinaties worden geadjuvanteerd met 500 µg MPLA liposomen. Het wordt verondersteld dat het boosten met een fractionele dosis leidt tot competitieve antigeen binding in de kiemcentra in de lymfeklier, was resulteert in selectie en expansie van B cellen welke immunoglobulines met hoge antigeen affiniteit hebben.

Inschatting van belasting en risico

Proefpersonen zullen in totaal drie maal intramusculair worden gevaccineerd. Daarnaast wordt er 18 maal bloed afgenomen middels venapunctie, wordt er baseline en week 10 een leukaferese uitgevoerd en op week 3 en week 11 een axillaire lymfeklier fijne naald aspiratie (FNA). Deze procedures zullen plaatsvinden gedurende 22 studie contacten, over een totale periode van 21 maanden. Dit is inclusief screening, als ook vier telefonische contacten. Belasting en risico*s kunnen worden onderverdeeld in die in relatie tot de studie interventie en die in relatie tot de studie procedures. De combinatie van het trimerische ConM SOSIP.v7 gp140 vaccin en MPLA liposomen is veilig en verdraagbaar bevonden in preklinische (toxicologie) studies. In deze studies deden geen ernstige ongewenste voorvallen zich voor. Bijkomend zijn, door de jaren heen, duizenden individuen veilig gevaccineerd met andere recombinant hiv-1 envelop eiwit vaccins in voorgaande klinische studies. Tot slot is MPLA een frequent gebruikt adjuvans voor vaccinatie van personen, in studie verband en als onderdeel van geregistreerde vaccins. Dit maakt dat we het vaccinatie gerelateerde risico laag inschatten. De belasting en risico*s gerelateerd aan de studieprocedures hebben betrekking op de venapuncties, lymfklier aspiraties en leukafereses op verschillende momenten tijdens de studie. De verscheidene procedures worden beschouwd als minimaal invasief en laag risico. Er is geen sprake van groepsgebondenheid of voordeel voor de proefpersonen.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
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. Mannen en vrouwen, tussen de leeftijd van 18 en 50 jaar op de dag van screening.
2. Bereid om aan de studie eisen te voldoen en beschikbaar voor de geplande studie follow-up.
3. Bereid en in staat tot het geven van schriftelijke toestemming.
4. Bereid tot het ondergaan van hiv-tests, risico reductie counseling en het ontvangen van hiv-test resultaten, alsmede de mogelijkheid van

vaccin-geïnduceerde seropositiviteit (VISP).

5. Alle individuen die seksueel actief zijn en waarbij de seksuele contacten kunnen lijden tot zwangerschap, dienen een effectieve anticonceptie methode te gebruiken tot vier maanden na de laatste toediening van het studie vaccin.
6. Alle vrouwelijke deelnemers dienen bereid te zijn tot het ondergaan van urine zwangerschapstesten.
7. Bereid om af te zien van bloed-, eikel- of spermadonatie vanaf het moment van eerste vaccinatie, tot tenminste drie maanden na het einde van deelname aan de studie.
8. Geregistreerd bij een huisartspraktijk.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bevestigde hiv-1 of hiv-2 infectie
2. Anamnestic risico op blootstelling aan hiv of andere soa's voorafgaand aan screening.
3. Indien vrouw, zwanger of van plan om zwanger te worden gedurende de studie en tot vier maanden nadien; of lactierend.
4. Elke klinisch relevante medische aandoening welke naar mening van de onderzoeker de vrijwilliger ongeschikt maakt voor deelname aan de studie (waaronder onderliggende hematologische aandoeningen, bepaalde infectieziekten, hyposplenie, auto-immuun ziekten, stollingsziekten, insulten, immuundeficiëntie; gastro-intestinale, hepatische en cardiopulmonale aandoeningen). Dit betreft tevens een maligniteit in de vijf jaar voorafgaande aan screening of actueel. (NB: Een maligniteit in de voorgeschiedenis welke volledig is geëxciteerd en genezen verklaard is geen reden voor exclusie).
5. Ontvangst van een vaccin tot 60 dagen voorafgaande aan vaccinatie met het studie vaccin.
6. Ontvangst van bloedproducten in de vier maanden voorafgaande aan screening.
7. Deelname aan een andere klinische studie met een geneesmiddel, ofwel actueel, in de afgelopen 3 maanden of gepland. Gelijktijdige deelname aan een observationele studie waar geen geneesmiddelen of invasieve handelingen aan te pas komen, is geen reden voor exclusie.
8. Eerdere ontvangst van een experimenteel hiv-vaccin of hiv-antistof (product). (NB: eerdere ontvangst van een placebo in een hiv-vaccin studie is geen reden voor exclusie, mits dit goed gedocumenteerd is).
9. Overgevoeligheid voor bestanddelen van het studie vaccin ofwel ernstige of multipole geneesmiddel allergieën.
10. Positieve ANA screen en/of anti-dsDNA bepaling; of klinisch significante immunoglobuline (IgA, IgG, IgM) waarden.
11. Gebruik van medicatie op voorschrift of over-the-counter, welke, naar mening van de onderzoeker, kan interfereren met de studie of potentieel schadelijk kan zijn voor de vrijwilliger. Gebruik van corticosteroïden, immunosuppressiva, chemotherapeutica, tuberculostatica or andere klinisch

relevante geneesmiddelen in de zes maanden voorafgaande aan screening.
Uitzonderingen van toepassing.

12. Niet in staat tot het spreken en lezen van de Nederlandse ofwel Engelse taal, op een dusdanig niveau dat begrip van de studie, studieprocedures en toestemming gewaarborgd is.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Preventie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 15-11-2019

Aantal proefpersonen: 24

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Recombinant hiv-1 envelop eiwit ConM SOSIP.v7 gp140

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-03-2019

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-04-2019

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2021
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	EUCTR2018-003769-32-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03961438
CCMO	NL69161.000.19

Resultaten

Einddatum onderzoek: 17-04-2023

Datum resultaten gemeld: 14-04-2022

Totaal aantal deelnemers: 24

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900