

Een fase Ib, gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebo gecontroleerde, sequentiële studie met eenmalige orale doses van M5717 om de chemo-profylactische activiteit van M5717 in een gecontroleerd plasmodium falciparum sporozoite challenge model in gezonde vrijwilligers te onderzoeken

Gepubliceerd: 20-11-2019 Laatst bijgewerkt: 10-04-2024

Primaire doelen:- Het beoordelen van de chemoprophylactische activiteit van enkele orale doses M5717 toegediend na DVI met Plasmodium falciparum sporozoiten (PfSPZ) challenge bij gezonde deelnemers.- Onderzoek naar de dosis-blootstelling-respons...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49971

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Chemo-profylactische Activiteit van M5717 in PfSPZ Challenge Model

Aandoening

- Ectoparasitaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

malaria

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck

Overige ondersteuning: opdrachtgever onderzoek (bedrijf)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: gecontroleerde humane malaria infectie, malaria, plasmodium falciparum, preventie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Respons-eindpunten:

- Aantal deelnemers in de tijd met positieve parasitemie gedefinieerd als eerste positieve qPCR-uitkomst gelijk aan of groter dan 100 aseksuele parasieten per ml bloed binnen 28 dagen na PfSPZ-challenge.
- Tijd tot parasitemie, gedefinieerd als de tijd vanaf PfSPZ DVI tot de eerste qPCR-uitkomst gelijk aan of groter dan 100 aseksuele parasieten per ml bloed (tijdsbestek: aantal dagen vanaf PfSPZ DVI-challenge tot positieve parasitemie, of 28 dagen)
- Aantal deelnemers met gedocumenteerde parasieten-groei in het bloedstadium, gedefinieerd als een toename van qPCR gemeten aseksuele parasieten per ml in vergelijking met de eerste parasitemie-meting, binnen 28 dagen na PfSPZ DVI.
- Klinische symptomen van malaria met behulp van de Malaria Clinical Score.

Dosis-blootstelling-respons relatie:

- Geselecteerde farmacokinetische (PK) eindpunten / concentraties (bijv.

AUC0-24, AUC0-144, C24, C144) en farmacodynamische (PD) eindpunten (genezen / niet-genezen) zullen worden gebruikt voor PK / PD-modelleringsbenaderingen.

Secundaire uitkomstmaten

- Aard, incidentie, frequentie, ernst van bijwerkingen (AE's) / ernstige bijwerkingen (SAE's) en relatie tot de studie-interventie
- Incidentie van klinisch significante veranderingen en afwijkingen in veiligheidslaboratoriumparameters (hematologie, coagulatie, biochemie [specifiek alanine aminotransferase (ALT) en aspartaat aminotransferase (AST), alkalische fosfatase (ALP), bilirubine (totaal)] en urineonderzoek)
- Incidentie van klinisch significante veranderingen en afwijkingen in vitale functies en elektrocardiogram (ECG) met 12 afgeleiden.

Blootstelling blootstelling:

- Concentratie-tijdcurve voor M5717 na toediening van een enkele dosis
- Farmacokinetische parameters van M5717 zoals AUC0-*, AUC0-t, AUC0-24, AUC0-144, Cmax, C24, C144, tmax, t1 / 2, *Z, CL / f en Vz / f worden gespecificeerd in het Integrated Analyseplan.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Menselijke malaria is een acute febriele ziekte veroorzaakt door vijf Plasmodium parasiet soorten (P falciparum, P vivax, P malariae, P ovale en P knowlesi). Volgens de laatste schattingen, uitgegeven op 19 november 2018 door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), waren er wereldwijd ongeveer 219 miljoen gevallen van malaria en naar schatting 435.000 doden door malaria in 2017 (WHO Malaria-rapport, 2018). De meeste sterfgevallen (60%) komen voor bij kinderen

jonger dan 5 jaar, van wie de meesten in Afrika wonen. Bij een niet-immuun individu verschijnen symptomen ongeveer 7 dagen na de infectieuze muggenbeet en de daaropvolgende asymptomatische leverstadia. Hoewel atovaquon-proguanil (Malarone®) en recent tafenoquine (Arakoda™, 60 Degrees Pharmaceuticals, Washington, DC, VS) zijn geregistreerd voor chemoprophylaxie in de reizigerspopulatie, zijn er beperkte opties voor preventieve chemotherapie beschikbaar voor langdurig gebruik door populaties in endemische gebieden en migranten. Chemoprophylactische middelen zijn voornamelijk gebaseerd op de herbestemming van geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling en al deze middelen worden geconfronteerd met opkomende of ontwikkelde resistentie. De ontwikkeling van nieuwe behandelingen in malaria gericht op profylaxe en overdracht wordt steeds belangrijker. Target Product Profielen zijn gedefinieerd op het gebied van de ontwikkeling van malariamedicijnen om te richten op toekomstige profielen van verbindingen voor genezing en chemoprophylaxe, in overeenstemming met de sterke aanbeveling van de WHO om alleen combinatietherapieën te ontwikkelen, om het risico op opkomende resistentie te minimaliseren (Burrows JN et al., 2013) .

M5717 is een eerste-in-zijn-klasse verbinding met een nieuw werkingsmechanisme (dwz remming van plasmodiale eiwitsynthese door zich te richten op de Plasmodium eukaryotische translatie verlengingsfactor 2 [PeEF2]) en vertoont uitstekende activiteit tegen malaria bloedstadia (inclusief klinische isolaten en medicijnresistente stammen), leverstadia en bij transmissie blokkerende assays in preklinisch onderzoek. M5717 vertoonde een lange halfwaardetijd en een effectieve blootstelling met een hoge potentie tegen alle vormen van de parasiet. Hierdoor kan een enkele orale dosis worden toegediend en de bescherming gedurende een langere periode worden gehandhaafd.

Met het oog op het versnellen van de ontwikkeling van nieuwe antimalariamedicijnen zijn CHMI-onderzoeken opgesteld, waarbij deelnemers met een laag aantal malariaparasieten zijn geïnfecteerd, hetzij door injectie met sporozoïeten en het toestaan van de ontwikkeling van pre-erythrocytische stadia of door injectie met malaria geïnfecteerde erythrocyten (bloedfase). Deze modellen zijn algemeen geaccepteerd, hun veiligheidsprofiel wordt goed begrepen en hun algemene voordeel werd aangetoond in termen van verkorting van ontwikkelingstijden en de beperking van het aantal deelnemers aan fase II-onderzoeken naar dosisbepaling.

De DVI met *P. falciparum* sporozoïten (PfSPZ) is een gevalideerd en gestandaardiseerd model voor 100% inductie van malaria-infectie bij gezonde deelnemers (Mordmüller et al., 2015). DVI met 3200 PfSPZ is geïmplementeerd voor het testen van de werkzaamheid van malariavaccins (Jongo et al., 2018; Mordmüller et al., 2017) en meer recentelijk voor het evalueren van de werkzaamheid van antimalariamiddelen (Murphy et al., 2018; Sulyok et al., 2017). Het doel van deze studie is om de chemoprophylactische activiteit te beoordelen en de dosis-blootstellings-respons relatie te onderzoeken van enkele orale doses van M5717 die onmiddellijk (vroege leverfase) of enkele dagen na (late leverfase) DVI met PfSPZ Challenge worden toegediend bij malaria- naïeve, gezonde deelnemers aan het CHMI-model.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen:

- Het beoordelen van de chemoprophylactische activiteit van enkele orale doses M5717 toegediend na DVI met Plasmodium falciparum sporozoiten (PfSPZ) challenge bij gezonde deelnemers.
- Onderzoek naar de dosis-blootstelling-respons relatie van een enkele orale dosis M5717 toegediend na DVI met PfSPZ challenge bij gezonde deelnemers.

Secundaire doelstellingen:

- Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van enkele, orale doses van M5717 bij gezonde deelnemers na infectie met PfSPZ challenge.
- Het onderzoeken van de PK van M5717 na toediening van enkele, orale doses bij gezonde deelnemers na infectie met PfSPZ.

Verkennde doelstellingen:

- Het bepalen van de incidentie van resistentie ontwikkeling na toediening van M5717.
- Het onderzoeken van het effect van farmacogenetica (PGx) en variaties van geassocieerde genen op het PK-profiel van M5717 (optioneel).

Onderzoeksopzet

Dubbelblind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zijn 4 tot 5 cohorten gepland met verschillende doseringen. Het aantal deelnemers per cohort zal 4 tot 12 zijn met een actieve tot placebo-verhouding van 3: 1. Dit betekent dat van elke 4 deelnemers er 3 een actieve behandeling met M5717 zullen ontvangen en 1 een placebo zal krijgen. Deelnemers ontvangen éénmalig M5717 of placebo-capsules opgelost in water. De startdosering van M5717 van het eerste cohort is 200 mg. De dosering van opvolgende cohorten hangt af van de beoordeling van de veiligheid en PK/PD door de Safety Monitoring Committee (SMC). Deze studie richt zich op het vroege stadium, omdat dit voor profylaxe een indicatie zal geven over de concentraties die nodig zijn om een >>effect op de parasiet in de lever te hebben. Dit is de concentratie die moet worden bereikt gedurende een bepaalde periode van bijvoorbeeld 7 dagen (als de dosering wekelijks is) om te kunnen voorkomen dat de parasiet zich in een mens ontwikkelt, omdat de mens op alle dagen in deze periode kan worden geïnfecteerd. Door het effect op het vroege stadium te onderzoeken, wordt gedacht dat deze concentratie vervolgens kan worden geëxtrapoleerd naar een dosis die voldoende bloedconcentraties zal garanderen die nodig zijn voor profylaxe gedurende een bepaalde periode (bijvoorbeeld 7 dagen in ons voorbeeld). Het zal ook helpen om te bepalen of dosering om de 2 of 3 weken voor profylaxe haalbaar is (d.w.z. of de effectieve dosis die nodig is om bepaalde niveaus gedurende een bepaalde periode te handhaven geen veiligheidsrisico's geeft). Het is mogelijk dat een patiënt begint met malaria-profylaxe in de klinische situatie wanneer hij al besmet is met de parasiet maar nog niet is

geëvolueerd naar het erythrocyt-stadium. De malaria-infectie kan dus niet worden gedetecteerd in het bloed van het individu. Het tweede deel van het onderzoek zou willen onderzoeken of de concentraties waarvan is vastgesteld dat ze effectief zijn in het vroege leverstadium, nog steeds effectief zijn wanneer de parasiet zich al heeft vermenigvuldigd en naar het late leverstadium is gevorderd. De concentraties en doses die in de huidige studie zullen worden geïdentificeerd, zullen het aantal doses dat in een klinische studie bij de doelpopulatie moet worden onderzocht aanzienlijk verminderen.

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

- Opname in het ziekenhuis/studie site
- Bezoeken bij de arts/onderzoeker: maximaal 30;
- Dagelijks contact (op site of telefonisch/per email) met de arts/onderzoeker;
- Intraveneuze injectie (inoculatie): éénmaal;
- Bloedafnames: 26 maal, 12 ml per keer;
- Plaatsing canule voor bloedafnames tijdens opname: maximale bloedafname is 150 ml;
- Urine onderzoek: 15 maal;
- Alcohol blaastest: 3 maal;
- Lichamelijk onderzoek: 4 maal;
- Vitale gegevens: 13 maal;
- ECG meting: 5 maal;
- Dagboek: dagelijks vanaf ontslag;
- Vasten: vanaf 8 uur voorafgaand aan tot 4 uur na dosering. Water wordt toegestaan tot 2 uur vóór de dosering en opnieuw na 2 uur na de dosis.
- Voedingsrestricties: vanaf 14 dagen voorafgaande aan studie start tot het einde van de studie.
- Restricties in het gebruik van medicatie: zie In/Exclusie criteria voor details m.b.t. tijdsduur
- Gebruik anticonceptie: tijdens de studie interventie periode tot minimaal 120 dagen voor mannen en 62 dagen voor vrouwen na ontvangst studie medicatie.
- Reisrestricties: voor de gehele duur van de studie.
- Rook-restricties: het gebruik van tabaksproducten is niet toegestaan voor de gehele duur van deelname aan het onderzoek.
- Alcohol-restricties: onthouding van alcoholgebruik gedurende 1 week voorafgaand aan de studiebehandeling. Na einde van de opname op de onderzoekslocatie, niet meer dan 1 drankje (2 eenheden) alcohol per dag tot het einde van het studiebezoek.
- Inspanningsrestricties: onthouding van zware inspanningen gedurende 48 uur vóór elke bloedafname voor klinische laboratoriumtests. Onthouding van nieuwe ongewone inspanningen van screening tot het einde van de studie.
- Beschikbaarheid van contactpersoon met wie proefpersoon samenwoont: dagelijks gedurende de gehele studie.

Risico's:

- Mogelijke bijwerkingen van de studie medicatie: hoofdpijn, tachycardie,

bovenste luchtweginfectie, zonnebrand, lymfopenie, myalgie, duizeligheid, kneuzing, orofaryngeale pijn, rhinorroe, buikklachten, artralgie, wazig zien, opgezetten buik, verhoogd ALT, verhoogd AST, diarree, verhoogd creatinefosfokinase in het bloed, orale hypo-esthesie, neutropenie, pyrexie en blozen.

- Mogelijkheid van malaria infectie.
- Mogelijke bijwerkingen van de reddingsmedicatie Malarone of Riamet.
- Mogelijkheid van een positieve uitslag van HIV of Hepatitis test.
- Mogelijkheid van een positieve zwangerschapstest.
- Mogelijke schade aan een ongeboren kind.
- Mogelijke schaafwonden op plaatsen waar elektroden geplaatst zijn voor de ECG meting.
- Mogelijk ongemak en bijwerkingen behorende bij bloedafnames: blauwe plekken, infectie van de aanprikplek, duizeligheid, misselijkheid en flauwvallen.

Rechtvaardiging onderzoek:

Het risico voor de subjects in deze studie is geminimaliseerd door adequate in- en exclusie criteria, uitgebreide medische monitoring, en een weloverwogen doseringsschema. Dit alles maakt het risico voor de subjects aanvaardbaar in het licht van de "unmet need" van medicatie tegen malaria.

Contactpersonen

Publiek

Merck

Frankfurter Strasse 250
Darmstadt 64293
DE

Wetenschappelijk

Merck

Frankfurter Strasse 250
Darmstadt 64293
DE

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)

Deelnemers:

1. Zijn tussen 18 en 45 oud oud op het moment van ondertekening van de geïnformeerde toestemming.
2. Zijn ronduit gezond zoals bepaald door medische evaluatie, inclusief geen klinisch significante afwijking geïdentificeerd bij lichamelijk onderzoek of laboratoriumevaluatie en geen actieve klinisch significante stoornis, aandoening, infectie of ziekte die een risico zou kunnen vormen voor de veiligheid van de deelnemer of de evaluatie, procedures of voltooiing van de studie zou verstoren.
3. Hebben een lichaamsgewicht tussen 50 en 100 kg en een body mass index tussen de 19.0 en 29.9 kg/m² (inclusief)

4. Zijn man en/of vrouw

Gebruik van anticonceptie door mannen of vrouwen is consistent met de lokale voorschriften voor anticonceptiemethoden voor deelnemers aan klinische onderzoeken.

a. Mannelijke deelnemers

Gaan akkoord met het volgende tijdens de onderzoeksinterventieperiode en gedurende tenminste 120 dagen na de dag van de studieinterventiedosis (voor een volledige sperma cyclus van 90 dagen beginnend na 5 halfwaardetijden van de laatste dosis onderzoeksinterventie):

- Onthouden zich van het doneren van sperma;

PLUS, ofwel:

- Onthouden zich van gemeenschap met een WOCBP;

OF

- Gebruiken een mannelijk condoom:

- Bij geslachtsgemeenschap met een WOCBP, die op dat moment niet zwanger is, en adviseren haar om een zeer effectieve anticonceptie methode te gebruiken met een falingspercentage van < 1% per jaar, omdat een condoom kan breken of lekken.

b. Vrouwelijke deelnemers:

- * Een negatieve serumtest bij screening en een zeer gevoelige

urinezwangerschapstest hebben binnen 24 uur vóór de eerste studie-interventie (DVI) en binnen 24 uur vóór de toediening van de tweede studie-interventie (M5717), zoals vereist door de lokale regelgeving. [Als een urinetest niet als negatief kan worden bevestigd (bijv. Een dubbelzinnig resultaat), is een serumzwangerschapstest vereist. In dergelijke gevallen moet de deelnemer van deelname worden uitgesloten als het serumzwangerschapsresultaat positief is].

* U bent niet zwanger of geeft geen borstvoeding en er is ten minste één van de volgende voorwaarden van toepassing: * Als een vrouw in de vruchtbare leeftijd een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruikt (d.w.z. met een uitvalpercentage van <1% per jaar), bij voorkeur met een lage gebruikersafhankelijkheid, zoals beschreven in bijlage 3 voor de volgende perioden:

* Vóór de eerste dosis van de studie-interventie (s), bij gebruik van hormonale anticonceptie:

* heeft ten minste één cyclus van 4 weken van een orale anticonceptiepil voltooid en heeft of is begonnen met haar menstruatie

OF

* Heeft ten minste 28 dagen een depot-anticonceptiemiddel of een oraal anticonceptiemiddel met verlengde cyclus gebruikt en heeft een gedocumenteerde negatieve zwangerschapstest met een zeer gevoelige test.

* Tijdens de interventieperiode

* Na de studie-interventieperiode (dwz nadat de laatste dosis studie-interventie is toegediend) gedurende ten minste 62 dagen, wat overeenkomt met de tijd die nodig is om enige studie-interventie (s) te elimineren (5 keer terminale halfwaardetijd van 155 uur) plus 30 dagen (een menstruatiecyclus) na de laatste dosis studie-interventie (en ga ermee akkoord om tijdens deze periode geen eieren (eicellen, eicellen) te doneren voor reproductie).

* Aanvullende eisen voor zwangerschapstesten tijdens en na studie-interventie staan **in paragraaf 8.2.4.

* De onderzoeker beoordeelt de medische geschiedenis, menstruele geschiedenis en recente seksuele activiteit om het risico op opname van een vrouw met een vroege niet-ontdekte zwangerschap te verkleinen.

- Geen WOCBP;

- Tenminste 1 jaar post-menopausaal (amenorroe * 12 maanden en follikelstimulerend hormoon (FSH) * 40 mIU/mL) bij screening;

- Chirurgisch steriel (bilaterale oophorectomie, hysterectomie of bilaterale salpingectomie; alleen tubaligatie is niet voldoende).

5. In staat om ondertekende geïnformeerde toestemming te geven, inclusief de naleving van de vereisten (inclusief verplichte inname van reddingsmedicatie aan deelnemers aan wie de onderzoeks *P. falciparum* sporozoite challenge is toegediend) en beperkingen zoals opgesomd in het geïnformeerde toestemmingsformulier (ICF) en het protocol.

6. Een niet-roker of ex-roker gedurende meer dan 90 dagen voorafgaand aan screening, of een roker van niet meer dan 5 sigaretten per dag of nicotine producten (spray, pleister, e-sigaret, etc.) gelijk aan niet meer dan 5 sigaretten per dag. Deelnemers moeten ermee instemmen zich van roken te

onthouden tijdens de studie.

7. Bereidheid om zich aan de verboden en beperkingen te houden zoals gespecificeerd in het protocol, inclusief de bereidheid om gedurende de vereiste duur beperkt te blijven tot de klinische eenheid en de bereidheid om uitgebreid reizen tijdens de studieperiode te vermijden.

8. Verschillende manieren om 24 uur per dag, 7 dagen per week bereikbaar te zijn (bv. via mobiele telefoon, gewone telefoon of email) gedurende de hele studieperiode.

9. Woont niet alleen (vanaf het begin van de DVI met malariasporozitten tot tenminste het einde van de behandeling met antimalariamiddelen), bereid om contactgegevens te verstrekken van een persoon die bij hem/haar woont die bereikbaar en beschikbaar is voor de duur van de studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Elektrocardiogram (ECG) met 12 afleidingen buiten het normale bereik (QTcF >450 ms, polsslag [PR] >215ms of QRS > 120ms) en door de onderzoeker als klinisch relevant beschouwd.

2. Systolische bloeddruk in liggende positie >140 of <90 mmHg, diastolische bloeddruk >90 of <50 mmHg en polsslag >90 of <50 slagen per minuut (min) bij screening en bij opname op dag -1 (abnormale resultaten van de bloeddruk of polsslag kunnen eenmalig herhaald worden en als het resultaat van de herhaling binnen het normale bereik ligt, wordt het niet beschouwd als een exclusie criterium).

3. Seropositief voor humaan immunodeficientievirus (HIV; I en II antilichaam of antigeen), hepatitis B virus (HBV; hepatitis B oppervlakte-antigeen [HBsAg]) of hepatitis C virus (HCV; antilichaam).

4. Leverfunctie testen boven de bovengrens van normaal (ULN) (>3xULN) de dag voor toediening van de DVI / studie-interventie (dag -1).

5. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van gediagnosticeerde voedsel-allergieën of bekende allergieën voor geneesmiddelen (inclusief, maar niet beperkt tot allergie voor een van de antimalaria reddingsmedicatie die gebruikt worden in het onderzoek), of voorgeschiedenis van anafylaxie of andere ernstige allergische reacties.

Opmerking: Deelnemers met seizoensgebonden allergieën/hooikoorts, huisstofmijtallergie of allergie voor dieren die op het moment van toediening onbehandeld en asymptomatisch zijn, kunnen geïnccludeerd worden in de studie.

6. Voorgeschiedenis van een ernstige psychiatrische aandoening die de deelname aan het onderzoek kan beïnvloeden of naleving van het protocol kan verhinderen.

7. Elke chirurgische of medische aandoening die mogelijk de absorptie (bv. cholecystectomie, gastrectomie, darmziekte), distributie, metabolisme of excretie van geneesmiddelen beïnvloedt.

8. Elke voorgeschiedenis van galblaasaandoeningen, inclusief cholecystitis en of cholelithiasis.

9. Elke toestand die naar het oordeel van de onderzoeker de veiligheid of rechten van een persoon die deelneemt aan de studie in gevaar zou kunnen brengen of de persoon niet in staat zou stellen het protocol na te leven.
 10. Frequentie hoofdpijnen van klinische relevantie en/of migraine, terugkerende misselijkheid en/of braken (>2 keer per maand).
 11. Inname van maanzaden binnen 24 uur voorafgaand aan elke screening op drugsmisbruik.
 12. Persoonlijke voorgeschiedenis van malaria of medische voorgeschiedenis van mogelijke blootstelling aan malaria.
 13. Aanwezigheid van acute infectieziekte of koorts (d.w.z. sublinguale temperatuur $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$) binnen de 5 dagen voorafgaand aan DVI met malaria sporozoïten.
 14. Gebruik van medicijnen waarvan bekend is dat ze een interactie aangaan met atovaquon-proguanil (Malarone) of artemether-lumefantrine (Riamet) zoals cimetidine, metoclopramide of antacida of een verwachte noodzaak voor het gebruik hiervan op enig moment tijdens de onderzoeksperiode.
 15. Gebruik van systemische antibiotica met bekende anti-malaria activiteit binnen 30 dagen (of 5 halfwaardetijden, afhankelijk van welke langer is) na toediening van de eerste studie-interventie (bv. trimethoprim-sulfamethoxazol, doxycycline, tetracycline, clindamycine, erytromycine, fluoroquinolonen of azitromycine) of een verwachte noodzaak voor het gebruik hiervan tijdens de studieperiode.
 16. Gebruik van voorgeschreven medicijnen, kruidensupplementen (bv. Sint-janskruid) of vrij verkrijgbare medicijnen binnen 7 dagen of vijf halfwaardetijden (afhankelijk van welke langer is) voorafgaand aan de eerste toediening van de studie-interventie of een verwachte noodzaak voor het gebruik hiervan tijdens het onderzoek.
- Opmerking: indien nodig, kan het incidentele gebruik van niet-steroïde ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID's), paracetamol (2 g/dag, 10 g/week), vitamines en topische behandelingen aanvaardbaar zijn na goedkeuring door de onderzoeker en zal dit gedocumenteerd worden in het elektronische brondocumentatie systeem. Het gebruik van voedingssupplementen gedurende deze periode waarvan wordt aangenomen dat deze niet van invloed kunnen zijn op de veiligheid van de deelnemer of de algemene resultaten van het onderzoek, kan per geval worden toegestaan na goedkeuring door de sponsor in overleg met de onderzoeker.
17. Deelname aan een onderzoek met geneesmiddelen of hulpmiddelen binnen 3 maanden voorafgaand aan de eerste dosering of meer dan 4 keer per jaar of de intentie om deel te nemen aan een ander onderzoek naar geneesmiddelen of vaccins tijdens de onderzoeksperiode.
 18. Personeel (bijv. onderzoeker, sub-onderzoeker, onderzoeksassistent, apotheker, studiecoördinator of iemand vermeld op het delegatielog) dat direct betrokken is bij de uitvoer van de studie of studenten van de betrokken afdelingen.
 19. Inname van grapefruit, Sevilla-sinaasappelen, veenbessen, sterfruit of sappen van deze vruchten, evenals kinine-bevattende voedingsmiddelen/dranken (bv. tonic water, bitter lemon) binnen 14 dagen voorafgaand aan de toediening

van studie-interventie tot het einde van de ambulante periode.

20. Deelnemer heeft in de 12 maanden voorafgaand aan de eerste studie-interventietoediening gedurende meer dan 4 weken naar een malaria-endemisch gebied gereisd of heeft gedurende de 4 weken voorafgaand aan de eerste studie-interventie-toediening tijd in een endemisch gebied doorgebracht.

21. Plannen om naar een malaria-endemisch gebied te reizen tijdens de studieperiode tot het laatste follow-up bezoek (FU).

22. Eerdere deelname aan een malaria-vaccin of CHMI-onderzoek.

23. Deelnemer met een volbloeddonatie of verlies van >450 mL binnen 60 dagen voor toediening van de onderzoeksmedicatie of die niet bereid is om bloeddonaties uit te stellen gedurende 6 maanden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	08-09-2020
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	M5717
Generieke naam:	1-[2-8{6-fluoro-2-[4-(morpholin-4-ylmethyl)phenyl]quinolin-4-yl}formamido) pyrrolidin-1-ium 3-carbox

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-11-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-01-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-07-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-09-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-12-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-01-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2019-003414-14-NL
CCMO	NL71266.056.19