

Veiligheid, verdraagbaarheid en Plasmodium falciparum-transmissiereducerende activiteit van het R0.6C-vaccin met als adjuvans Alhydrogel alleen of gecombineerd met Matrix-M bij gezonde, malaria-naïeve volwassenen in Nederland

Gepubliceerd: 29-01-2021 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Primaire veiligheidsdoelstelling:1) Het beoordelen van de veiligheid van R0.6C-immunisaties bij gezonde, malaria-naïeve vrijwilligers in vier dosis-adjuvans combinaties. Primaire werkzaamheidsdoelstelling:1) Het bepalen van de Transmissie Reducerende...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51178

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

STOP-TRANS

Aandoening

- Protozoa-infectieziekten

Synoniemen aandoening

malaria, Plasmodium falciparum

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: EU H2020 project Optimalvax

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Malaria, Plasmodium falciparum, Transmissie, Vaccin

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire veiligheidseindpunten:

1) Het aantal serious adverse events en graad 3 adverse events die mogelijk, waarschijnlijk of zeker verband houden met het vaccin in de periode vanaf de eerste toediening van R0.6C tot 84 dagen na de laatste immunisatie.

Primaire werkzaamheidseindpunten:

1) De functionele TRA in de SMFA van proefpersonensera afgenomen op 14 dagen na de vierde R0.6C-immunisatie (I4+14), vergeleken met baseline (I1-1) in elk van de vier dosis-adjuvansgroepen.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire veiligheidseindpunten:

1) Het aantal graad 1 en 2 adverse events die mogelijk, waarschijnlijk of zeker verband houden met het vaccin in de periode vanaf de eerste toediening van R0.6C tot 84 dagen na de laatste immunisatie.

Secundaire werkzaamheidseindpunten:

1) De TRA op andere tijdstippen (I1+14, I2+14, I3+14, I3+111 [I4-1] en I4+84) vergeleken met baseline (I1-1) in elk van de vier dosis-adjuvans groepen.

2) De hoeveelheid anti-6C-antilichamen in proefpersonensera afgenomen op 14 dagen na de vierde R0.6C-immunisatie (I4+14) en op andere tijdstippen (I1+14, I2+14, I3+14, I3+111 [I4-1], en I4+84) vergeleken met baseline (I1-1) in elk van de vier dosis-adjuvanscombinaties, bepaald met ELISA.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Malaria is een van de dodelijkste infectieziekten ter wereld en wordt veroorzaakt door de parasiet Plasmodium. Na een periode van succes in de wereldwijde malariabestrijding is de vooruitgang tot stilstand gekomen. Gegevens uit 2015-2018 laten zien dat er in deze periode geen significante vooruitgang is geboekt bij het terugdringen van malariagevallen wereldwijd. Er waren in 2018 naar schatting 228 miljoen mensen geïnfecteerd met malaria en 405 000 sterfgevallen, voornamelijk kinderen jonger dan vijf jaar.

Malaria transmissie-blokkerende vaccins (TBV's) en transmissie-blokkerende medicijnen zorgen ervoor dat de transmissie naar of de ontwikkeling van parasieten in de muggenvector wordt onderbroken. De inzet van transmissie-blokkerende geneesmiddelen en TBV's kunnen een efficiënt complementair onderdeel zijn in malaria-interventieprogramma's, met als doel de malarialast verminderen, resistentie tegen geneesmiddelen beheersen en stappen te zetten naar de volledige uitroeiing van malaria.

Het Pfs48/45-antigeen is een gevestigde hoofdkandidaat voor een *P. falciparum*-transmissieblokkerend vaccin vanwege zijn cruciale rol bij de bevruchting van parasieten. Mannelijke gameten zonder Pfs48/45 zijn niet in staat om vrouwelijke gameten binden, waardoor de ontwikkeling van ookinete, oöcysten en uiteindelijk sporozoïeten wordt voorkomen. Het R0.6C-fusie-eiwit is een chimeer dat bestaat uit het 6-cysteïne C-terminale fragment van Pfs48/45 (6C) gekoppeld aan het N-terminale fragment van Glutamate Rich Protein GLURP (R0) geproduceerd in *Lactococcus lactis*. Immunisatie met R0.6C bij knaagdieren induceert functionele antilichamen tegen de 6C-subunit. Anti-6C-antilichamen worden tijdens de bloedmaaltijd van de mug opgenomen en kunnen de bevruchting van de parasieten in de middendarm van de mug voorkomen. De sera van gevaccineerde dieren zijn in staat de transmissie te verminderen in de standaard membraanvoedingsassay (SMFA) met gekweekte gametocyten. De anti-6C-antilichaamtiteren kunnen verder worden verhoogd door adjuvans Alhydrogel of Alhydrogel en Matrix-M toe te voegen aan het R0.6C vaccin.

Doel van het onderzoek

Primaire veiligheidsdoelstelling:

1) Het beoordelen van de veiligheid van R0.6C-immunisaties bij gezonde, malaria-naïeve vrijwilligers in vier dosis-adjuvans combinaties.

Primaire werkzaamheidsdoelstelling:

1) Het bepalen van de Transmissie Reducerende Activiteit (TRA) in de standaard membraanvoedingsassay (SMFA) van proefpersonensera na vier R0.6C-immunisaties in elk van de vier dosis-adjuvanscombinaties.

Secundaire veiligheidsdoelstelling;

1) Beoordeling van de verdraagbaarheid van R0.6C-immunisaties te evalueren bij gezonde, malaria-naïeve vrijwilligers in vier dosis-adjuvante combinaties.

Secundaire werkzaamheidsdoelstellingen:

1) Het bepalen van de dynamiek van TRA in de SMFA van proefpersonensera verzameld tijdens en na R0.6C-immunisaties in elk van de vier dosis-adjuvanscombinaties.

2) Het bepalen van de dynamiek van de hoeveelheid anti-6C-antilichamen tijdens en na R0.6C-immunisaties in elk van de vier dosis-adjuvanscombinaties.

Onderzoeksopzet

R0.6C is een first-in-human fase I, open-label, single-site, dosis-escalatie-onderzoek om de veiligheid, verdraagbaarheid en transmissieverminderende activiteit van het R0.6C-vaccin in twee verschillende adjuvanscombinaties te bepalen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Elk van de onderzoeksgroepen zal vier intramusculaire vaccinaties krijgen op dag 0, 28, 56 en 168 met R0.6C geadsorbeerd aan alleen alhydrogel, of gecombineerd met een aanvullend adjuvans Matrix-M. Dosisverhoging met de twee adjuvansarmen zal in parallel plaatsvinden: eerst zal in elk van de 2 adjuvansarmen een schildwachtgroep (n=3 per arm) de lage dosis van 30 µg R0.6C ontvangen; vervolgens krijgt de rest van de proefpersonen (n=5 per arm) de lage dosis van 30 µg R0.6C; indien als veilig beschouwd, zal een schildwachtgroep (n=3 per arm) de hoge dosis van 100 µg R0.6C ontvangen; en tenslotte zal de rest van de proefpersonen de hoge dosis van 100 µg R0.6C krijgen (n=5 per arm).

Inschatting van belasting en risico

Er zijn geen individuele voordelen verbonden aan deelname aan dit onderzoek. In het geval dat het vaccin effectief is, zullen vaccinatiecampagnes het risico van overdracht in een populatie verminderen. Proefpersonen worden na deelname niet beschermd tegen malaria. Het vaccinplatform (Lactococcus lactis tot expressie gebracht recombinant eiwitvaccin) en beide adjuvantia (Alhydrogel, Matrix M) zijn al eerder op grote schaal gebruikt. R0.6C is echter nog niet eerder aan mensen toegediend, daarom is er een theoretisch risico op het optreden van nieuwe bijwerkingen. Deelname aan dit onderzoek omvat het ongemak

van toedieningen van R0.6C-vaccins met mogelijke bijwerkingen, meerdere bloedafnameonderzoeken, vervolgbezoeken, lichamelijk onderzoek, screening op hiv, hepatitis B en hepatitis C, zwangerschapstests (voor vrouwen), een dagboek en het naleven van alle studieregels.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525GA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. De proefpersoon moet schriftelijke geïnformeerde toestemming ondertekenen om deel te nemen aan het onderzoek.

2. De proefpersoon is een man of niet-zwangere en niet-lacterende vrouw van ≥ 18 en ≤ 55 jaar en in goede gezondheid.
3. De proefpersoon kan geplande studieprocedures begrijpen en geeft blijik zijn/haar begrip van de protocolprocedures en kennis van de studie door een quiz te behalen.
4. De proefpersoon kan, en zal naar het oordeel van de onderzoeker, voldoen aan de in het protocol gestelde eisen.
5. De proefpersoon is beschikbaar om alle studiebezoeken bij te wonen en is telefonisch bereikbaar gedurende de gehele studieperiode van dag -1 tot dag 224 (einde studie).
6. De proefpersoon blijft binnen een redelijke reisafstand van het studiecentrum van dag -1 tot dag 7 na elke toediening van R0.6C en stemt ermee in om tijdens de studieperiode niet naar een malaria-endemisch gebied te reizen.
7. De proefpersoon gaat ermee akkoord dat de huisarts wordt geïnformeerd over deelname aan het onderzoek en gaat akkoord met het ondertekenen van een formulier voor de aanvraag van vrijgave van alle relevante medische informatie met betrekking tot mogelijke contra-indicaties voor deelname in het onderzoek door de huisarts en indien nodig medisch specialist aan de onderzoeker (s).
8. De proefpersoon stemt ermee in gedurende de studieperiode geen bloed te doneren aan Sanquin of voor andere doeleinden volgens de geldende richtlijnen van Sanquin.
9. Vrouwelijke proefpersonen die niet zwanger kunnen worden, kunnen geïnccludeerd worden voor het onderzoek. Alle proefpersonen die zwanger kunnen worden, moeten instemmen met het gebruik van continue adequate anticonceptie tot 2 maanden na voltooiing van het onderzoek. Vrouwelijke proefpersonen moeten ermee instemmen geen borstvoeding te geven vanaf 30 dagen vóór toediening van R0.6C tot 2 maanden na voltooiing van het onderzoek. Vrouwelijke proefpersonen moeten bij het inclusiebezoek een negatieve zwangerschapstest hebben.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Acute of chronische ziekte op het moment van toediening van R0.6C, klinisch significante pulmonale, cardiovasculaire, lever-, nier-, neurologische of immunologische functionele afwijkingen, zoals bepaald door medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek of laboratoriumscreeningstests:
 - a. Acute ziekte wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van een matige of ernstige ziekte met of zonder koorts. Voor personen met een ziekte op de dag van toediening van R0.6C, kan de vaccinatie tot 7 dagen worden uitgesteld.
 - b. Koorts wordt gedefinieerd als een orale, axillaire of tympanische temperatuur $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$.
 - c. Iedere abnormale en klinisch significante afwijking van baseline laboratoriumscreeningstests van ALAT, ASAT, creatinine, hemoglobine, trombocytenaantal of totaal aantal leukocyten, zoals gedefinieerd in het protocol volgens de FDA Toxicity Grading Scale voor gezonde volwassenen en

- adolescente proefpersonen die deelnemen aan een klinisch preventief vaccinonderzoek (bijlage 1).
2. Voorgeschiedenis van maligniteit van een orgaansysteem (behalve gelokaliseerd basaalcelcarcinoom van de huid), behandeld of onbehandeld, in de afgelopen 5 jaar.
 3. Chronisch gebruik van i) immunosuppressiva, iii) of andere immuunmodificerende geneesmiddelen binnen drie maanden voorafgaand aan het begin van de studie (uitgezonderd inhalatiecorticosteroïden en topicale corticosteroïden en orale antihistaminica) of verwacht gebruik daarvan tijdens de studiekeerperiode.
 4. Geschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik dat de normale sociale functie verstoort in de periode van één jaar voorafgaand aan het begin van de studie, positieve urinetest op cocaïne of amfetaminen bij screening of opname.
 5. Screeningtests positief voor humaan immunodeficiëntievirus (hiv), actief hepatitis B-virus (HBV) of hepatitis C-virus (HCV).
 6. Gebruik van een ander experimenteel of niet-geregistreerd product (geneesmiddel of vaccin) tijdens de onderzoeksperiode.
 7. Bekende hypersensitiviteit voor macroliden.
 8. Deelname aan een ander klinisch onderzoek waarbij een onderzoeksproduct betrokken is in de 30 dagen voorafgaand aan het begin van het onderzoek of tijdens de onderzoeksperiode.
 9. Ontvangst van een andere vaccinatie binnen 30 dagen voorafgaand aan of tot 14 dagen na iedere R0.6C-vaccinatie. Uitzonderingen worden gemaakt voor vaccinatie tegen influenza en het nieuwe coronavirus SARS-CoV2.
 10. Elke voorgeschiedenis van malaria, positieve serologie voor *P. falciparum*, of eerdere deelname aan een malaria (vaccin) studie of CHMI.
 11. Lichaamsgewicht > 115 kg
 12. Deelnemers mogen op het moment van screening geen medewerker of student zijn van de afdeling Medische Microbiologie van het Radboudumc, of anderszins aan de onderzoeker verbonden zijn.
 13. Elke andere voorwaarde of situatie die, naar de mening van de onderzoeker, de proefpersoon een onaanvaardbaar risico op letsel zou opleveren of waardoor de proefpersoon niet in staat zou zijn om aan de vereisten van het protocol te voldoen, of de interpreteerbaarheid van de studie beïnvloedt.

Onderzoeksofzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Preventie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 17-05-2021

Aantal proefpersonen: 32

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: R0.6C

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-01-2021

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-04-2021

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-07-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-07-2021

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	EUCTR2021-000017-17-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04862416
CCMO	NL76664.000.21