

Anti-COVID19 AKS-452 fase I/II VaccinaTie Studie (ACT-Studie)

Gepubliceerd: 22-02-2021 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Het evalueren van de veiligheid, dosis, tolerabiliteit en exploratieve efficacy van de humorale immunogeniciteit van AKS-452 in een gecombineerde fase I/II studie.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51213

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ACT-Studie

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

COVID-19

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Akston Biosciences Corporation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AKS-452, COVID-19, SARS-CoV-2, Vaccin

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het evalueren van de veiligheid, tolerabiliteit en humorale immunogeniciteit van AKS-452 na een eenmalige of tweemaal subcutane injectie in 6 dosis cohorts.

Secundaire uitkomstmaten

Het evalueren van de cellulair-gemedieerde immuun respons na injectie van AKS-452. Hiertoe zullen de volgende bepalingen worden uitgevoerd:

1. Inhibitory/neutralization potency test van SP/RBD-specifieke IgG titers geïnduceerd door AKS-452 and het bepalen van de piek titers en duur van de immuun response.
2. Evalueren van het Th1/Th2 immuun response profiel.

Om deze secundaire onderzoeksvariabelen te onderzoeken zal het volgende bepaald worden:

- a. Anti-SARS-CoV-2 SP/RBD IgG titers op dag 0, 28, 56, 90, and 180.
extra tijdstippen booster studie: dag 180+28, dag 180+56.
- b. Serum titer inhibition van recombinant ACE2-SP/RBD binding en/of neutralisatie van levend SARS-CoV-2 virus infection in levende cellen (Plaque Reduction Neutralization Test, PRNT) op dag 0, 28, 56, 90, and 180.
extra tijdstippen booster studie: dag 180+28, dag 180+56.

c. T-cell responses gemeten ex vivo met PBMCs om de SP/RBD-specifiek T cell

productie van IFN- γ and Th1/Th2/Th17 gerelateerde cytokines te meten via

ELISpot of andere Ag-specifieke flowcytometrie-gebaseerde assays op dag 0, 7,

28, 35, 56, 90, and 180.

extra tijds punten booster studie: dag 180+28, dag 180+56.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Vrijwel iedere 10 jaar in de eenentwintigste eeuw zijn er een aantal coronavirus epidemieën uitgebroken zoals SARS in de jaren 2000, MERS daarop volgend in de jaren 2010, en momenteel de Corona pandemie in 2020. De huidige COVID-19 virus pandemie kan tot ernstige respiratoire ziekte en schade leiden, met intensive care opnames en concomittante ernstige infecties en multiorgaan falen, welke zelfs tot de dood kunnen leiden. De eerste patient met een COVID-19 infectie werd gerapporteerd in Wuhan, China in december 2019, waarbij op dit moment van aanbidding bij de CCMO wereldwijd bijna bijna 77 miljoen (M) mensen zijn geïnfecteerd (geduid als positief getest en waarschijnlijk positief SARS-Cov-2 virus infectie), waarvan 18.5M zogenaamde 'active cases' en 36M herstelde patiënten. Er zijn ongeveer 1.7 M patiënten overleden aan de ziekte wereldwijd (COVID-19 Dashboard Center for Systems Science and Engineering (CSSE) Johns Hopkins University; <https://www.covidtracker.com/>). Logischerwijs is er een dringende noodzaak voor het creëren van oplossingen gericht op het accuraat kwantificeren van de titers van neutraliserende anti-SARSCoV-2 antilichamen in individuen met daarnaast het therapeutisch induceren en/of amplificeren van de neutraliserende anti-SARSCoV-2 antilichaam respons onder de bevolking.

De verwachting is dat in de nabije toekomst zowel de natuurlijke als vaccin-geïnduceerde immuniteit mogelijk van kortdurende aard is en derhalve een kosten-effectief en veilig vaccin per 6 maand toegediend zal moeten worden om een robuuste immuniteit onder de bevolking te bewerkstelligen. Mede als gevolg van de toegenomen overdraagbaarheid van SARS-COV-2 is er een urgente noodzaak om versneld en in voldoende hoeveelheden corona vaccins te produceren. Dit vergt nauwe internationale samenwerking, financiering, coördinatie en versnelde evaluatie trajecten voor dergelijk vaccins.

Gegeven de uitdagingen van een recombinant SARS-Cov-2 SP subunit vaccin om een sterke beschermende immuunrespons te ontwikkelen in een immunologisch naïve populatie, zal het SP Ag zo gemodificeerd en/of geformuleerd moeten worden met additionele zogenaamde immuniteit-versterkende karaktereigenschappen, om de

activatie threshold van naive T en B cellen te overwinnen. Akston Biosciences, de financier van de ingediende studie, heeft de volgende eigenschappen geïmplementeerd in haar COVID-19 (AKS-452) vaccin, welke significante voordelen kan hebben boven de huidige vaccin-strategieën. Het Therapeutisch Product Profile (TPP) beschrijft enkele details van AKS-452:

1. Het gebruik van een kleiner antigen deel, of SP, het zogenaamde RBD
 2. Recombinant fusie van RBD met humaan IgG1 Fc (SP/RBD-Fc)
 3. Emulsificering van SP/RBD-Fc in de water-in-olie adjuvans Montanide ISA 720
- Samenvattend, het Fc fragment van AKS-452 is ontwikkeld als een 'milde' adjuvans voor het induceren van de activatie signalen naar Antigen Presenting Cells (APCs) via Fc(gamma)receptoren, en vooral in combinatie met Montanide ISA 720, om de duur van de antigen (Ag)-exposure richting APCs te verlengen en mogelijk direct Ag entry in locoregionale / systemische lymfeklieren te bewerkstelligen waar additionele APCs verblijven. Concluderend, het Fc fragment in combinatie met een adjuvans leidt tot een zeer sterke daling in de dosis voor zowel het Ag als adjuvans, en zal daarmee het risico op bijwerkingen (= reactogeniciteit) doen verminderen: d.w.z. de systemische inflammatie reactie ten gevolge van het adjuvans dat APCs en andere aangeboren (innate) immuun cellen over-activeert verminderen. Een dergelijke reactogeniciteit wordt geïnduceerd acuut na injectie en is niet T- en/of B-cel gemedieerd.

Doel van het onderzoek

Het evalueren van de veiligheid, dosis, tolerabiliteit en exploratieve efficacy van de humorale immunogeniciteit van AKS-452 in een gecombineerde fase I/II studie.

Onderzoeksopzet

Single center, open-label gecombineerde fase I en II klinische studie (d.w.z. fase I dose-finding and safety study gecombineerd met een fase II safety en exploratieve efficacy studie) gericht op de biologische activiteit van AKS-452 tegen COVID19.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie betreft een immunologisch medicament in de vorm van een fusie-eiwit vaccin AKS-452. De vrijwilligers zullen verdeeld worden in de fase I studie over 6 cohorten (6x3 design met expansie naar elk 10 proefpersonen indien veiligheid is vastgesteld): Cohort 1: 22.5 ug (125 uL) in 1 dosis (dag 1), subcutaan (s.c.) Cohort 2: 22.5 ug (125 uL) in 2 doses (dag 1 en dag 28, s.c.) Cohort 3: 45 ug (250 uL) in 1 dosis (dag 1, s.c.) Cohort 4: 45 ug ((250 uL) in 2 doses (dag 1 en dag 28, s.c. Cohort 5: 90 ug (500 uL) in 1 dosis (dag 1), s.c.) Cohort 6: 90 ug (500 uL) in 2 doses (dag 1 en dag 28, s.c.) De fase II studie zal uitgevoerd worden als de veiligheid/tolerabiliteit is vastgesteld na een interim analyse van de totale inclusie in fase I. Vooraf zal er gekozen worden voor 2 cohorten: 1 cohort met een eenmalige en 1 cohort met een tweemaalige dosis o.b.v. de uit fase I gegenereerde data m.b.t. vooraf

gedefinieerde safety, en efficacy criteria. Elk cohort zal obv de sample size berekening bestaan uit elk 26 subjects (total 52 subjects phase ii). Het totaal aantal deelnemers voor de fase 1 en 2 gecombineerd zal 112 bedragen. De fase 1 deelnemers die een enkele injectie hebben gehad: cohort 1,3,5, zullen worden aangeboden een booster vaccin te ontvangen met het 'naked' AKS-452 (zonder het adjuvant Montanide ISA 720) op dag 180 van de fase 1 studie. Interim analyse fase 1: • Tijdens de fase I studie werd op dag 56 na vaccinatie een dosisafhankelijke toename van de antistoftiter waargenomen. Bij het 1 dosis regime werd een 100% seroconversie gezien na een dosis van 90 >g, bij het 2 doses regime werd een vergelijkbare seroconversie gezien na een dosis van tweemaal 45 ug. • De dosis selectie voor het fase II onderzoek is gebaseerd op de seroconversie percentages, de titer niveaus en de safety data. Om deze redenen is voor het 1 dosis regime van 90 ug gekozen en voor het 45 ug dosis niveau bij 2 doses. De DSMB heeft de keuze van beide dosis regimes bevestigd en geaccordeerd. Statistische aanpassingen: • Bij het uitgaan van een 90% seroconversie zijn 26 deelnemers per cohort voldoende om bij een betrouwbaarheidsinterval van 95% een seroconversie van 70-98% significant aan te tonen. De gekozen minimale seroconversie van 90% is realistisch omdat beide gekozen dosis regimes in het fase I onderzoek tot 100% seroconversie leidde. • Wanneer we een seroconversie van 100% observeren in het fase II onderzoek, dan is dit gerelateerd aan een 95% betrouwbaarheidsinterval met betrekking tot 87-100% seroconversie. Met deze statistische herbeoordeling worden in totaal 52 proefpersonen gepland (2x26) om te includeren in het Fase II onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Voor de deelnemende proefpersonen is er objectief geen voordeel (diagnostisch, preventief of qua behandeling) gerelateerd aan deelname aan de studie omdat het een 'eerste maal in mensen' klinische studie betreft. Aangezien alle deelnemers het actieve vaccin ontvangen, is er op basis van de preklinische data (incl proefdierstudies) een beschermend effect te verwachten tegen een COVID19 infectie. Hierbij moet aangetekend worden dat de veiligheid, tolerabiliteit en exploratieve effectiviteit van AKS-452 middels deze studie nog vastgesteld dient te worden. Participatie aan de studie zal leiden tot het genereren van bruikbare wetenschappelijke data voor verdere ontwikkeling van het vaccin in een latere fase III klinische studie.

Synthese

Het risico, geassocieerd met de blootstelling aan een nieuw vaccin in een 1st in-human phase I/II clinical study, is voornamelijk gerelateerd aan de injectie plaats (subutaan) en de venapunctie voor bloed analyses. De proefpersonen lopen de volgende risico's na injectie (s.c.) van het vaccin: t.p.v. injectieplaats pijn, zwelling, roodheid, bloeding, infectie, en granuloma vorming. Verder milde verhoging, rillingen, vermoeidheid, hoofdpijn, spier- en gewrichtspijnen, syncope en een allergische reactie. Er kan een hematoom ontstaan tijdens venapunctie of syncope. Mede op basis van de proefdier studies betreffende AKS-452, waaronder non-human primates, is de verwachting dat deze binnen de tolereerbare marges vallen voor een nieuw vaccin. Mocht er een voordeel van AKS-452 bestaan, hetgeen op theoretische en preklinische data te verwachten is, en dus in het geval van een veilig en langdurige

immunogeniciteit opwekkend vaccin dan zal dat m.n. voor gezondheidsmedewerkers van voordeel kunnen zijn die eventueel deelnemen aan de studie. Daarnaast zal het vaccin gebruikt kunnen worden, na succesvolle afronding van een fase III studie, in ziekenhuizen bij kwetsbare patiëntengroepen zoals patiënten die oncologische (vaak immuun compromitterende) procedures moeten ondergaan (i.e. radio-chemotherapie en grote chirurgische procedures), patiënten met auto-immuun ziekten, transplantatie etc. Bovendien zal het vaccin bescherming kunnen bieden bij personen / ouderen met significante co-morbiditeit waarbij een COVID-19 infectie een groot risico betreft (i.e., diabetes, overgewicht, cardiovasculaire / pulmonale aandoeningen) en uiteindelijk bij de terugkeer van de maatschappij lokaal, regionaal, nationaal en internationaal tot normale capaciteiten in het gezondheidszorgsysteem en de maatschappij als geheel wereldwijd.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
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)

- Leeftijd 18-85 jaar, mannen en vrouwen
- SARS-CoV-2 serologie (een kwantitatieve anti-SARS-Cov-2 SP/RBD-specifieke IgG ELISA):
 - o Niet detecteerbaar of $< 5 \mu\text{g/mL}$ titer en geen bekende eerdere SARS-Cov-2 infectie
- Body mass index (BMI) tussen 19.0 and 30.0 kg/m²,
- In algemene goede gezondheid, zonder significante medische aandoeningen, bepaald door een lichamelijk onderzoek, ECG en vitale functies
 - o NB: een nieuwe meting van vitale functies en ECG is toegestaan in het screening window
- Geen afwijkende lab waarden, bepaald door de onderzoeker
NB: een nieuwe meting van labwaarden is toegestaan in het screening window
- Een vrijwillig getekend Informed Consent Formulier, waaruit blijkt de deelnemer op de hoogte is van het doel en handelingen van de studie en de deelnemer vrijwillig deelneemt, voordat enige studie gerelateerde handelingen uitgevoerd worden
- Bereid om zich aan de restricties en leefregels, die in dit protocol beschreven zijn te houden.
- Voor fase 1: geen uitnodiging gehad om in de eerste 2 maanden na deelname aan de studie een reeds geregistreerd anti-COVID19 vaccin te ontvangen. Voor fase 2 zal dit criterium komen te vervallen aangezien de gehele Nederlandse bevolking een uitnodiging zal hebben gehad. Daarom moet een deelnemer instemmen geen ander vaccin te ontvangen gedurende minimaal 28 dagen na het laatste AKS-452 vaccin. Voor de booster studie geldt dat deelnemers afzien van hun recht om in de eerste 56 dagen na vaccinatie met het booster vaccin AKS-452 (zonder adjuvant) een geregistreerd vaccin te ontvangen.
- Negatief hepatitis panel (inclusief hepatitis B surface antigen en anti-hepatitis C virus antilichamen) en negatief human immunodeficiency virus (HIV) antilichamen en antigen tests op het moment van screening
- Vrouwelijke deelnemers dienen in ieder geval aan 1 van de volgende criteria te voldoen::
 - o Tenminste 1 jaar na de menopauze (Amenorroe >12 maanden en/of follicle-stimulating hormone $>30 \text{ mIU/mL}$) op het moment van de screening;
 - o Chirurgische sterilisatie (bilaterale ovariëctomie, hysterectomie, of tubaligatie);
 - o Gebruik van adequate contraceptie van screening tot het einde van de studie .

- Vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd en seksueel actieve mannen met een vrouwelijke partner in de vruchtbare leeftijd dienen gebruik te maken van adequate contraceptie van screening tot het einde van de studie .
- Vrouwelijke proefpersonen dienen een negatieve zwangerschapstest te hebben op het moment van screening en check-in van de studie.
- o NB: een serum zwangerschapstest wordt uitgevoerd bij de screening en een urine test op alle andere momenten.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Zwanger / borstvoeding gevende vrouwen
- Aanwezigheid van klinisch significante neurologische, cardiale, pulmonale, hematologische, hematologische, reumatologische, endocriene, autoimmuun, of nier aandoeningen
- Enige afwijkende laboratorium test, en welke door de onderzoekers als klinisch significant wordt beoordeeld
- Gedrags- of cognitieve beperkingen of psychiatrische aandoeningen, die naar de mening van de onderzoeker de mogelijkheden beperkt voor de proefpersoon om objectief het studieprotocol te kunnen beoordelen of deel te nemen
- Op dit moment aanwezige alcohol of drugs / nicotine verslaving / misbruik, in het verleden drugs gebruik of verslavingen (i.e. in verleden positieve tests voor amphetamines, barbituraten, benzodiazepines, cannabinoids, cocaine of opiaten) of tekenen van excessief alcoholgebruik ten tijde van de screening en 2 dagen voordien.
- Aanwezigheid van koorts ($T \geq 38.0$ °C) of laboratorium testen die een virale ziekte vermoeden (PCR-test) of symptomen die wijzen op een virale longinfectie minder dan 1 week vooraf aan de vaccinatie
- Gebruik van corticosteroïden (m.u.v. uitwendig gebruik for huid of nasaal gebruik), of het gebruik van immuunsuppressiva minder dan 30 dagen vooraf aan de vaccinatie.
- Patiënten met een voorgeschiedenis van anafylaxis, allergische reacties op vaccins, bekende allergie tegen 1 van de componenten van AKS-452. Milde allergieën zonder angio-oedeem of noodzaak tot behandeling kunnen geïnccludeerd worden indien ingeschat wordt dat dit niet van klinische relevantie is (ingesloten, maar niet gelimiteerd tot allergieën voor dieren of milde seizoensgebonden hooikoorts)
- Voorgeschiedenis van asthma de afgelopen 10 jaar, of een huidige diagnose van asthma of reactieve luchtwegen geassocieerd met inspanning / sporten
- Geen uitnodiging ontvangen van een geregistreerd vaccin binnen de 1e 2 maanden na het moment van deelname aan de studie
- Toediening van een gelicenseerd vaccin 4 weken voorafgaan aan de vaccinatie met AKS-452
- Het ontvangen van enig experimenteel SARS-CoV-2 vaccin of medicament
- Het ontvangen van bloed of bloedproducten (inclusief immunoglobulines) minder

dan 6 maanden voorafgaand aan de vaccinatie met AKS-452

- Het ontvangen van enig ander onderzoek product / medicament de afgelopen 30 dagen, of 5x de halfwaarde tijd (welke het langsgereeden is) vooraf aan de vaccinatie

- Gedeelde huishoudens waarin immuungecompromiteerd individuen aanwezig zijn, of volwassenen met significante hartvaatziekten, longaandoeningen, asthma, geïnstitutionaliseerde ouderen of ouderen met functionele beperkingen.

- Deelnemers die in opsluiting verkeren t.g.v. een gerechtelijke procedure of in een acute omstandigheid

- Enige conditie die volgens de Principal Investigator de veiligheid van de proefpersoon in het geding zou kunnen brengen door deelname in de trial, of onmogelijkheid het protocol uit te voeren van de studie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-04-2021
Aantal proefpersonen:	116
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	AKS-452

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	22-02-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2021
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	EUCTR2020-005997-82-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04681092
CCMO	NL76321.000.20

Resultaten

Einddatum onderzoek: 09-02-2022

Totaal aantal deelnemers: 112

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries