

Anti-COVID19 VaccinaTie AKS-452X BOOSTER Studie (ACT-BOOSTER studie)

Gepubliceerd: 01-02-2022 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Het evalueren van de veiligheid, en verhogen van humorale immunogeniciteit van AKS-452X als een booster vaccin bij gezonde vrijwilligers die 1 van de vier geregistreerde vaccins, als primair vaccin of booster vaccin, in Nederland hebben ontvangen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51511

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ACT-BOOSTER studie

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

COVID-19

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Akston Biosciences Corporation

Overige ondersteuning: Akston Biosciences Corp.; Worcester MA; USA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AKS-452, Booster, COVID-19, Vaccin

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Hypothese: Een booster dosis (90 ug) van het 'naakte' (d.w.z. zonder adjuvant ISA 720) 5x geconcentreerde AKS-452X vaccine, zal een verhoogde en langdurige immuun response teweegbrengen bij gezonde deelnemers die eerder een volledige primaire vaccinatie of booster vaccinatie hebben ondergaan met 1 van de volgende 4 EMA geregistreerde vaccins (i.e. Pfizer [Comirnaty], Moderna [Spikevax], Janssen [Ad26.COV2.S], AstraZeneca [Vaxzevria]) tegen COVID-19.

Primaire onderzoeksvariabele: vaststellen van de immunogenicity 4-6 weeks na subcutane injectie van een 90 ug booster dose AKS-452X vaccin in gezonde vrijwilligers die eerder een geregistreerd vaccin, zowel primair vaccin als booster vaccin, tegen COVID-19 hebben ontvangen.

Primaire eindpunt: verhoogde immuunrespons rate gedefinieerd als 1) minimaal 80% van de deelnemers laten een toename in IgG antistoffen zien tussen dag 0 en dag 28 en 2) de geometrische mean ratio van de titers tussen dag 28 tot dag 0, moet minimaal 3x zo hoog zijn.

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheidsbeoordeling/evaluatie in alle onderzoekscohorten voor het objectiveren en registreren van lokale en systemische bijwerkingen na subcutane injectie op vooraf gesteld evaluatie tijdstippen tijdens follow-up: nl. dag 28, 56, 91, 182 and 273 dagen na booster injectie.

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 het moment van eerste aanbieding 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 naieve populatie, zal het SP Ag zo gemodificeerd en/of geformuleerd moeten worden met additionele zogenaamde immuniteit-versterkende karaktereigenschappen, om de activatie threshold van naieve 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 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. Emulsificatie van SP/RBD-Fc in water-in-oil adjuvant, Montanide ISA 720 (dit is alleen van toepassing voor het primaire vaccine - ISA 720 maakt nl. geen deel uit van het 5x geconcentreerde AKS-452X booster vaccine)

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 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 leidt tot een zeer sterke daling in de dosis voor het Ag, en zal daarmee het risico op bijwerkingen (= reactogeniciteit) doen verminderen. In de onderhavige ACT-BOOSTER studie zal gebruik worden gemaakt van het 5x geconcentreerde AKS-452 vaccin (genoemd AKS-452X), voor redenen van praktische hanteerbaarheid, opslag en transport (zie hiervoor het IB/IMPD).

Doel van het onderzoek

Het evalueren van de veiligheid, en verhogen van humorale immunogeniciteit van AKS-452X als een booster vaccin bij gezonde vrijwilligers die 1 van de vier geregistreerde vaccins, als primair vaccin of booster vaccin, in Nederland hebben ontvangen ≥ 3 maanden geleden.

Onderzoeksopzet

Single center, open-label fase II klinische studie gericht op de biologische activiteit van AKS-452X als booster bij vier geregistreerde vaccins, zowel primair als booster vaccin, tegen COVID19

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie betreft een immunologisch medicament in de vorm van een fusie-eiwit vaccin AKS-452X. De deelnemers die enkel een primair vaccin hebben gehad zullen in deze fase 2 studie verdeeld worden over 4 cohorten (n=72). De overige 150 deelnemers zullen in 1 cohort komen met deelnemers die zowel een primair vaccin als een booster vaccin hebben ontvangen.

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor deelname aan de studie bedraagt m.n. het aantal bezoeken na initiële boostering and reisafstand van de deelnemers naar het UMCG voor evaluatie, bloedafname, lichamelijk onderzoek vooraf aan inclusie / exclusie and lichamelijk onwelbevinden gerelateerd aan de subcutane injectie van 90 ug AKS-452X. Het overgrote deel van Adverse Events gerelateerd aan blootstelling van AKS-452, gebaseerd op de observaties in de fase 1/2 ACT-study (ClinicalTrials.gov: NCT04681092) zijn namelijk reactie op de plaats van injectie (roodheid, zwelling, pijn) en 'injection site nodule'. Alle geregistreerde AEs verdwenen binnen enkele dagen tot maximaal 2 weken na verschijnen. Het toekomstige voordeel voor de deelnemers en in de toekomst personen die voor een booster in aanmerking komen, is het induceren van een verhoogde humorale en cellulaire immuunrespons welke gecorreleerd is aan

bescherming tegen een COVID-19 virus infectie. Met name gezondheidsmedewerkers en kwetsbare patiënten groepen kunnen met een eenmalige booster vaccin een verhoogde immuniteit opbouwen mochten hun titers in de loop van de tijd onder een bepaalde waarde dalen. Op mondiaal niveau kan het AKS-452X, dat in grote hoeveelheden geproduceerd kan worden en langdurig op koelkast- en kamer-temperatuur stabiel bewaard kan blijven gebruikt worden om de wereld populatie herhaaldelijk te booster zonder een complexe logistieke cold-chain. Te denken valt hierbij aan de low- en middle income landen of moeilijk toegankelijke gebieden op aarde.

Contactpersonen

Publiek

Akston Biosciences Corporation

100 Cummings Center Suite 454C
Beverly MA 01915
US

Wetenschappelijk

Akston Biosciences Corporation

100 Cummings Center Suite 454C
Beverly MA 01915
US

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
 - 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
- 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.
 - Alle deelnemers hebben een volledige vaccinatie of booster vaccinatie ondergaan langer dan 3 maanden geleden vooraf aan inclusie in deze studie (i.e. Pfizer [Comirnaty], Moderna [Spikevax], Janssen [Ad26.COV2.S], AstraZeneca [Vaxzevria]).
 - 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) 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
- 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 langsgereden is) vooraf aan de vaccinatie
- Gedeelte 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:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	12-05-2022
Aantal proefpersonen:	222
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	AKS-452X

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2023

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	EUCTR2021-005509-28-NL
CCMO	NL79397.000.21

Resultaten

Einddatum onderzoek:	15-03-2023
Datum resultaten gemeld:	13-09-2024
Totaal aantal deelnemers:	71

Datum eerste publicatie onderzoek
01-01-1900