

Gelijktijdige toediening van genetisch gemodificeerde Plasmodium falciparum *mei2 (GA2) sporozoïten met adjuvantia - een proof of principle studie

Gepubliceerd: 31-08-2022 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516488-99-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelen: 1. De effecten onderzoeken van eenmalige experimentele immunisatie met GA2 sporozoïten met en zonder...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53441

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CoGA - Gelijktijdige toediening van GA2 sporozoïten met adjuvantia

Aandoening

- Protozoa-infectieziekten

Synoniemen aandoening

Malaria

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Vidi beurs van NWO, Letten Prize

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: falciparum, Malaria, Plasmodium, Vaccin

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. De tijd van gecontroleerde infectie tot aan parasitemie (qPCR >100 p/mL) in deelnemers die geïmmuniseerd zijn met GA2 met en zonder gelijktijdige toediening van een adjuvant, vergeleken met de infectiecontroles.
2. Het deel van de deelnemers die geïmmuniseerd zijn met de GA2 parasiet met en zonder gelijktijdige toediening van een adjuvant die beschermd is tegen een gecontroleerde malariainfectie (steriele immuniteit) vergeleken met de infectiecontroles.
3. Het aantal en de mate van bijwerkingen in alle groepen.

Secundaire uitkomstmaten

1. De samenstelling en het functioneren van humorale en cellulaire immuunresponsen na immunisatie met GA2 en adjuvantia, en hun associatie met bescherming tegen malaria.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks initieel succes, is de effectiviteit van 'whole-sporozoite' (Wspz) vaccins in endemische gebieden nog beperkt. Immune hyporesponsiviteit in endemische populaties is mogelijk een van de oorzaken van de ietwat teleurstellende resultaten. Gelijktijdige toediening van adjuvantia draagt mogelijk bij aan een verbeterde immunogeniciteit van Wspz vaccins. Gegeven de onconventionele methode van immunisatie, waarbij het immunologische effectormechanisme zowel uit antistoffen als T-cellen bestaat, die in zowel de huid als de lever door migrerende parasieten worden opgewekt, is het nog

onduidelijk of de toevoeging van adjuvantia een substantiële verbetering kunnen opleveren. Omdat diermodellen de immunreacties op levende sporozoïten niet voldoende nabootsen, zal deze studie de toegevoegde waarde van gelijktijdige toediening van adjuvantia met *Plasmodium falciparum* sporozoïten onderzoeken in een beperkt aantal gezonde vrijwilligers. Voor deze 'proof-of-concept' studie zal gebruikt worden gemaakt van de genetisch verzwakte parasiet 2 (GA2 parasiet), een gemodificeerde ondersoort *Plasmodium falciparum* waarbij mei2 gen verwijderd is, waardoor zijn ontwikkeling stopt in het late lever stadium. Hierdoor is GA2 veilig toe te dienen, maar stelt de gastheer wel bloot aan een breed assortiment van leverantigenen. In het eerste stadium van het onderzoek zal het effect van een eenmalige immunisatie met GA2 parasieten worden geëvalueerd. In tweede en derde stadium van het onderzoek zullen de GA2 sporozoïten gelijktijdig worden toegediend met een van drie geregistreerde medicamenten waarvan bekend is dat ze de immunrespons activeren. *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) activeert macrofagen, een celtype waarvan bekend is dat ze sporozoïten fagocyteren. Van het gelekoortsvaccin is bekend dat het CD8+ T-cellen activeert, waarschijnlijk ook in de lever, die een belangrijke rol speelt in malaria-immuniteit. Imiquimod is een toll-like receptor ligand die de immunrespons van parenteraal toegediende vaccins kan vergroten. In deze studie onderzoeken we of het gelijktijdig toedienen van deze adjuvantia de immunogeniciteit van GA2 sporozoïten kan vergroten.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516488-99-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelen:

1. De effecten onderzoeken van eenmalige experimentele immunisatie met GA2 sporozoïten met en zonder gelijktijdige toediening van verschillende adjuvantia op de pre-patente periode na een gecontroleerde malaria infectie.
2. De protectieve effectiviteit van GA2 sporozoïten met en zonder gelijktijdige toediening van adjuvantia tegen een gecontroleerde malaria infectie onderzoeken.
3. De veiligheid en het bijwerkingenprofiel van GA2 i.c.m adjuvantia onderzoeken.

Secundair doel:

1. De humorale en cellulaire immunreacties in alle onderzoeksgroepen vergelijken.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is gerandomiseerd en gecontroleerd en speelt zich af in een onderzoekscentrum en wordt gehouden met 65 gezonde, malaria-naïeve (en voor stadium B en C ook BCG en gele koorts vaccin naïeve) mannelijke en vrouwelijke deelnemers. In totaal worden vijftig deelnemers geïmmuniseerd met de beten van

50 GA2-geïnficeerde muggen. In stadium A worden 10 deelnemers geïmmuniseerd met de beten van 50 GA geïnficeerde muggen. Daarnaast zullen vijf deelnemers fungeren als infectiecontroles; zij krijgen een schijnimmunisatie met 50 ongeïnficeerde muggen. Stadium A is dubbelblind. Indien in stadium A de beschermende werkzaamheid van de GA2 geïmmuniseerde groep tussen de 10 en 70% ligt, zal worden doorgegaan naar stadium B, indien echter in stadium A de beschermende werkzaamheid van de GA2 geïmmuniseerde groep $> 70\%$ is zal eerst worden doorgegaan naar stadium A2, waarin de dosis van de GA2-geïnficeerde muggenbeten zal worden verlaagd.

In stadium A2 worden 10 deelnemers geïmmuniseerd met 10 GA2-geïnficeerde muggenbeten, 5 deelnemers zullen dienen als infectiecontroles en krijgen schijnimmunisatie met 10 ongeïnficeerde muggenbeten, tevens zullen 5 deelnemers dienen als positieve controles en geïmmuniseerd worden met 50 GA2 geïnficeerde muggenbeten. In de positieve controle groep, zullen ook huidbiopten worden afgenomen twee dagen na immunisatie, om de aangeboren huid immuunrespons tegen GA2 parasieten te evalueren. Om een negatieve controle huidbiopt te hebben om mee te vergelijken zal deze groep in de andere arm ook worden blootgesteld aan 50 ongeïnficeerde muggenbeten. Indien in stadium A2 immunisatie middels 10 GA2 geïnficeerde muggenbeten leidt tot een beschermende werkzaamheid < 70 , kan worden doorgegaan naar stadium B, indien de bescherming wederom $> 70\%$ ligt, wordt de studie gestopt.

In stadium B worden deelnemers geïmmuniseerd met GA2 waarna er adjuvantia worden toegediend. In de eerste groep ($n=5$) is het adjuvans BCG, in de tweede groep ($n=5$) is het adjuvans het gelekoortsvaccin en in de derde groep ($n=5$) zal imiquimod zelf toegediend op de locatie van muggenbeten als adjuvans. Een vierde groep in stadium B (infectiecontroles, $n=2$), krijgt ook geen adjuvans toegediend en wordt placebo-geïmmuniseerd met ongeïnficeerde muggen. Stadium B is open-label.

In stadium C wordt het meest veelbelovende adjuvans (op basis van veiligheid, tolereerbaarheid en immunogeniciteit) uit stadium B verder geëvalueerd. Vijf deelnemers worden geïmmuniseerd met dit gekozen adjuvans in combinatie met GA2. Vijf deelnemers worden geïmmuniseerd met enkel GA2 zonder adjuvans en drie deelnemers fungeren als infectiecontroles en worden placebo-geïmmuniseerd met ongeïnficeerde muggen. De groep met adjuvans is open-label, de groep zonder adjuvans en de infectiviteitscontroles zijn dubbelblind.

Zes weken na immunisatie worden alle 65 deelnemers onderworpen aan een gecontroleerde malariainfectie d.m.v. vijf wild-type (3D7) geïnficeerde muggenbeten. Deelnemers worden behandeld wanneer parasitemie wordt vastgesteld dmv een qPCR, of op zijn laatst 28 dagen na de gecontroleerde infectie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Immunisatie met 10 of 50 GA-2 geïnficeerde muggen met en zonder gelijktijdige toediening

van een adjuvant gevolgd door een gecontroleerde malaria infectie na 42 dagen.

Inschatting van belasting en risico

De risico's bestaan uit:

- Doorbraakinfectie met malaria na toedieningen van de GA2 parasiet (erg kleine kans, gezien dit niet is voorgekomen in een eerdere studie met GA2 immunisatie).
- Systemische bijwerkingen na toediening van de GA2 parasieten, BCG vaccin, gelekoortsvaccin en imiquimod.
- Lokale bijwerkingen door BCG vaccinatie, gelekoortsvaccinatie, huidbiopten, muggenbeten of imiquimod.
- Bloedstadium malaria na de gecontroleerde infectie.
- Bijwerkingen van antimalaria behandeling

De belasting voor deelnemers bestaat naast bovengenoemde bijwerkingen met name uit de vele bezoeken (circa 30), al zijn de meeste van zeer korte duur (10 - 15) minuten. De screening (circa 1 uur), immunisatie en gecontroleerde infectie (beide circa een werkdag) duren langer. Bij elk bezoek wordt bloed afgenomen wat ook als belastend kan worden ervaren, al zal de totale hoeveelheid per 4 maanden niet meer dan 500 mL bedragen.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
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. Vrijwilliger is tussen 18 en 35 jaar oud, en in goede gezondheid.
2. Vrijwilliger begrijpt de procedures van de studie en is bereid zich hieraan te houden.
3. Vrijwilliger kan goed met de onderzoeker communiceren.
4. Vrijwilliger is beschikbaar om alle essentiële studiebezoeken bij te wonen.
5. Vrijwilliger is ermee akkoord dat zijn of haar huisarts over deelname aan de studie geïnformeerd zal worden.
6. Vrijwilliger stemt toe om gedurende de hele periode van de studie en nadien zo lang als de richtlijnen van Sanquin het voorschrijven (minimaal drie jaar, afhankelijk van de serologie) geen bloed te doneren aan Sanquin of andere instanties.
7. Vrouwelijke vrijwilligers die niet zwanger, die geen borstvoeding geven, maar wel vruchtbaar zijn stemmen in om geschikte anticonceptie te gebruiken en geen borstvoeding te geven gedurende de studie.
8. Vrijwilliger stemt toe om hevige lichamelijke inspanning te vermijden (anders dan wat hij of zij normaliter gewend is) in de 21 dagen de immunisatie en gedurende de periode na de blootstelling aan levende niet verzwakte parasieten.
9. Vrijwilliger tekent het informed consent formulier.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Medische voorgeschiedenis of klinisch significante symptomen, lichamelijke aanwijzingen of abnormale laboratorium waarden bij de screening die op een systemische ziekte zouden kunnen wijzen, zoals cardiovasculaire, pulmonaire, renale, hepatische, neurologische, dermatologische, endocriene, hematologische, maligne, infectieuze, immunologische, psychiatrische of andere aandoeningen, die de gezondheid van de vrijwilligers in gevaar zouden kunnen brengen of de interpretatie van de studieresultaten zouden kunnen vertekenen. Dit heeft,

onder andere, betrekking tot:

- a. Body Mass Index (BMI) $>35.0 \text{ kg/m}^2$ bij de screening.
 - b. Een verhoogde kans op cardiovasculaire ziekte, gedefinieerd als:
 - i. Een geschatte 10-jaar risico op fatale cardiovasculaire ziekte van $\geq 5\%$ bij de screening, bepaald op basis van de Systematic Coronary Risk Evaluation 2 (SCORE2).
 - ii. Medische voorgeschiedenis of symptomen bij de screening die op een klinische significante aritmie, een verlengd QT-interval of andere klinische significante ECG-afwijkingen zouden kunnen wijzen.
 - iii. Een positieve familieanamnese voor cardiale klachten in eerste- of tweedegraads familieleden (gebaseerd op het systeem wat door de medische genetica wordt gebruikt) < 50 jarige leeftijd.
 - c. Functionele asplenie, sikkelcelziekte, thalassemie, G6PD deficiëntie.
 - d. Voorgeschiedenis met epilepsie in een periode van vijf jaar voor studiebegin, ook als er geen medicatie meer gebruikt wordt.
 - e. Positief voor HIV, HBV, HCV bij de screening.
 - f. Chronisch gebruik van immunosuppressieve medicatie, antibiotica, of andere middelen die een invloed op het immuunsysteem zouden kunnen hebben (met uitzondering van inhalatie en topicaal gebruik van corticosteroiden of orale antihistaminica), gedurende drie maanden voor studiebegin of verwacht gebruik gedurende de studieperiode.
 - g. Oncologische voorgeschiedenis van een orgaansysteem (met uitzondering van gelokaliseerde basaalcelcarcinoom van de huid), behandeld of onbehandeld, in de laatste vijf jaar.
 - h. Behandeling voor een ernstige psychiatrische aandoeningen door een psychiater in het afgelopen jaar.
 - i. Voorgeschiedenis van alcohol of middelen misbruik die het normale sociale functioneren belemmeren in een periode van een jaar voor studiebegin, positieve urinetest voor cocaïne en amfetaminen bij screening.
2. Voor deelnemers die een kind kunnen dragen: borstvoeding of een positieve zwangerschapstest bij de screening, voor immunisatie of voor CHMI.
 3. Een voorgeschiedenis van malaria of eerdere deelname aan een studie voor een malariavaccin of een studie met blootstelling aan malariaparasieten.
 4. Bekende intolerantie of contra-indicaties voor het gebruik van atovaquone/proguanil of artemether/lumefantrine. QT verlengende medicatie wordt enkel als contra-indicatie beschouwd wanneer QT verlenging wordt geobserveerd bij het ontvangen van andere vaccins in een periode van drie maanden voor studiebegin of plannen om andere vaccins te ondergaan gedurende de screenings ECG.
 5. Een voorgeschiedenis van ernstige (allergische) reacties op muggenbeten.
 6. Een voorgeschiedenis van BCG vaccinatie of een infectie met mycobacteriën (alleen in stadium B en C).
 7. Een voorgeschiedenis van het ontvangen van een gelekoortsvaccin of een infectie met het gelekoortsvirus (alleen in stadium B en C)
 8. Geplande vaccinatie in de twee weken voorafgaand aan de immunisatie. Op basis van medische redenen kan hierop een uitzondering gemaakt worden in overleg met de PI.
 9. Voor deelnemers in de huidbiopt groep: toegenomen risico op complicaties na

huidbiopt (zoals gebruik van anticoagulantia, immunosuppressiva of het hebben van tattoo's in de huidbiopt regio)

10. Deelname aan een andere klinische studie in de dertig dagen voor studiebegin of gedurende de studieperiode.

11. Een situatie die de onafhankelijke toestemming van de vrijwilliger van de vrijwilliger negatief kan beïnvloeden (bijvoorbeeld het zijn van een directe collega van studiepersoneel).

12. Een andere situatie die, volgens de hoofdonderzoeker, de vrijwilliger aan een te hoog risico op schade zou blootstellen, hem of haar niet in staat zou stellen om de eisen van het onderzoek na te komen of de betrouwbaarheid van de data in gevaar zou brengen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	13-02-2023
Aantal proefpersonen:	65
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Genetisch gemodificeerde organisme
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Aldara 5% zalf
Generieke naam:	Imiquimod 5% zalf

Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BCG vaccin AJV
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	GA2 parasiet
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Stamaril

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2024
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
CTIS	CTIS2024-516488-99-00
EudraCT	EUCTR2022-002646-40-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05468606
CCMO	NL82130.000.22