

Een gerandomiseerde, dubbel-blinde, met placebo-gecontroleerde, dosis escalatie fase 1 klinische studie ter evaluatie van de veiligheid en immunogeniciteit van het recombinant hiv-1 envelop eiwit BG505 SOSIP.GT1.1 gp140 Vaccin, Geadjuvanteerd, in gezonde, hiv-negatieve volwassenen

Gepubliceerd: 03-02-2020 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Het primaire doel van deze studie is het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van het hiv-1 envelop eiwit BG505 SOSIP.GT1.1 gp140 vaccin, geadjuvanteerd met AS01B, in hiv-negatieve volwassenen. Het secundaire doel is onderzoek naar de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54857

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IAVI C101

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

aids, Hiv

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: International AIDS Vaccine Initiative (IAVI)

Overige ondersteuning: Bill & Melinda Gates Foundation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Breed neutraliserende antistoffen, Hiv, SOSIP, Vaccin

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Aantal vrijwilligers met $\geq$ graad 2 ongewenste voorvallen, gerekend vanaf de dag van elke vaccinatie tot 7 dagen nadien.
2. Aantal vrijwilligers met vaccin-gerelateerde ongewenste voorvallen, waaronder veiligheid laboratorium (biochemie, hematologie) parameters, gerekend vanaf de dag van elke vaccinatie tot 28 dagen nadien.
3. Aantal vrijwilligers met $\geq$ graad 2 ongewenste voorvallen, waaronder veiligheid laboratorium (biochemie, hematologie) parameters, gerekend vanaf de dag van elke vaccinatie tot 28 dagen nadien.
4. Aantal vrijwilligers met ernstige vaccin-gerelateerde ongewenste voorvallen, gedurende de gehele studie periode.
5. Aantal vrijwilligers per groep met potentiële immuun-gemedieerde aandoeningen, gerekend vanaf de dag van eerste vaccinatie en gedurende de gehele studie periode.

Secundaire uitkomstmaten

1. Het voorkomen van en de hoogte van de antistof respons gericht tegen de

BG505 SOSIP.GT1.1 gp140 na de eerste, tweede en/of derde vaccinatie, in vergelijking met baseline.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Humaan immunodeficiëntie virus (hiv) veroorzaakt een wereldwijde pandemie die bijna 38 miljoen mensen treft en waar jaarlijks nog 1.7 miljoen nieuwe infecties bijkomen. In 2018 zijn er naar schatting 770,000 mensen overleden aan aids-gerelateerde ziekten. Omdat momenteel slechts 62% van de mensen met hiv/aids toegang heeft tot antiretrovirale therapie (ART), is een beschermend vaccin cruciaal om verdere verspreiding van hiv te voorkomen.

In proefdieren is aangetoond dat neutraliserende antistoffen bescherming bieden tegen infectie. Daarom zou een vaccin dat deze beschermende antistoffen opwekt tegen het hiv-envelop eiwit (Env) een grote stap zijn in het indammen van de epidemie. Echter, de grote variabiliteit van hiv-1 is een belangrijk obstakel in het kunnen genereren van brede bescherming. In het verloop van een hiv-1 infectie vormt zich in 20 tot 30% van de patiënten een breed neutraliserende antistof (bNAb) respons. Deze brede respons ontstaat in verloop van tijd vanuit een initiële neutraliserende antistof respons, gericht tegen het zogenaamde transmitted/founder virus. In de loop van de tijd ondergaat het transmitted/founder virus mutaties die ontstaan doordat het virus ontsnapt aan de vroege antistof respons. Hierdoor ontstaan weer nieuwe genetische varianten van het virus, die de verdere uitrijping van de antistoffen tot bNAbs stimuleren. Het doel van deze studie is door middel van vaccinatie met BG505 SOSIP.GT1.1 de naïeve B cellen met een hoge affiniteit te selecteren en aan te zetten tot bNAb productie.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van het hiv-1 envelop eiwit BG505 SOSIP.GT1.1 gp140 vaccin, geadjuvanteerd met AS01B, in hiv-negatieve volwassenen. Het secundaire doel is onderzoek naar de frequentie van voorkomen van een antistof respons en de hoogte van de antistof respons gericht tegen BG505 SOSIP.GT1.1 in hiv-negatieve volwassenen.

Onderzoeksopzet

De studie betreft een gerandomiseerde, dubbel-blinde, met placebo-gecontroleerde, dosis escalatie fase 1 studie. Uitkomstmaten zijn de

veiligheid, verdraagbaarheid (primair) en immunogeniciteit (secundair) van hiv-1 envelop eiwit BG505 SOSIP.GT1.1 gp140 vaccin, geadjuvanteerd met AS01B, vergeleken met placebo, in gezonde hiv-negatieve volwassenen. De studie is een multicentrum studie, uitgevoerd door twee centra in de Verenigde Staten van Amerika en één centrum in Nederland.

Vrijwilligers worden opeenvolgend geïnccludeerd in twee studiegroepen (lage en hoge dosis vaccin) van 24 vrijwilligers per groep. In totaal worden de 48 vrijwilligers in deze twee groepen gerandomiseerd in een 5:1 ratio (respectievelijk vaccinatie en placebo). Er zullen maximaal vijf vrijwilligers extra worden geïnccludeerd om een vlotte inclusie te bewerkstelligen. Vrijwilligers die de studie verlaten, ongeacht de reden, zullen niet worden vervangen.

De studie hanteert een dosis escalatie schema. Om te beginnen zullen alle vrijwilligers in de lage dosis groep een eerste keer gevaccineerd worden. In de zeven dagen volgend op deze vaccinaties wordt eerst de veiligheid en verdraagbaarheid geëvalueerd, alvorens wordt verder gegaan met de eerste vaccinaties in de hoge dosis groep. In het geval van een goede immuunrespons op de eerste twee vaccinaties in de lage dosis groep, zal de derde vaccinatie in de hoge dosis groep niet worden gegeven. Een goede immuunrespons is gedefinieerd als: (1) het aantal epitoom specifieke geheugen B-cellen is ≥ 3 keer toegenomen ten opzichte van de uitgangswaarden van deze zelfde individu en (2) ≥ 3 standaard deviatie aan toename van de epitoom specifieke geheugen B-cellen boven het gemiddelde van de baseline van alle deelnemers.

Vrijwilligers worden tot maximaal 70 dagen voor de eerste vaccinatie gescreend en zullen tot en met zes maanden na de laatste vaccinatie worden gevolgd om mogelijke late immuun-gemedieerde aandoeningen (pIMD) te kunnen detecteren.

Vrijwilligers zullen in totaal maximaal driemaal intramusculair worden gevaccineerd. Daarnaast wordt er meermaals bloed afgenomen middels venapunctie, wordt er maximaal driemaal een leukaferese uitgevoerd en tweemaal een axillaire lymfeklier fijne naald aspiratie (FNA). Deze procedures zullen plaatsvinden gedurende 23 studie contacten, over een totale periode van ongeveer 14.5 maanden (inclusief screening en negen telefonische contacten).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Vaccinatie zal plaatsvinden op maand 0, 2 en 6. Elke dosisgroep zal bestaan uit 24 vrijwilligers, in een 5:1 ratio gerandomiseerd naar actief vaccin of placebo. Indien gerandomiseerd naar het actieve vaccin krijgen vrijwilligers in de lage dosisgroep 30 μ g BG505 SOSIP.GT1.1 gp140 vaccin, vergeleken met 300 μ g in de hoge dosisgroep. Een gelijke dosering AS01B adjuvans zal worden gebruikt voor de actieve vaccinaties in beide groepen. Tris NaCl oplosmiddel zal worden gebruikt als placebo. Het totale toe te dienen volume betreft zowel voor de actieve vaccinaties als de placebo 0.65 ml. In het geval van een goede immuunrespons op de eerste twee vaccinaties in de lage dosis groep, zal de derde vaccinatie

in de hoge dosis groep niet worden gegeven. Een goede immuunrespons is gedefinieerd als: (1) het aantal epitoom specifieke geheugen B-cellen is ≥ 3 keer toegenomen ten opzichte van de uitgangswaarden van deze zelfde individu en (2) ≥ 3 standaard deviatie aan toename van de epitoom specifieke geheugen B-cellen boven het gemiddelde van de baseline van alle deelnemers.

Inschatting van belasting en risico

Proefpersonen zullen in totaal maximaal driemaal intramusculair worden gevaccineerd. Daarnaast wordt er meermaals bloed afgenomen middels venapunctie, wordt er maximaal driemaal een leukaferese uitgevoerd en tweemaal een axillaire lymfeklier gepuncteerd (fijne naald aspiratie (FNA)). Deze procedures zullen plaatsvinden gedurende 23 studie contacten, over een totale periode van 14.5 maanden. Dit is inclusief screening en negen telefonische contacten. De studiebelasting en risico's kunnen worden onderverdeeld in die in relatie tot de studie interventie (vaccinatie) en die in relatie tot de studie procedures en worden hieronder beschreven.

Het studie vaccin bestaat uit BG505 SOSIP.GT1.1 gp140 antigeen en AS01B adjuvans. Een good laboratory practice (GLP) toxicologie studie met BG505 SOSIP.664 gp140, geadjuvanteerd met AS01B is uitgevoerd in konijnen en toonde geen noemenswaardige toxiciteit. Meerdere GLP toxicologie studies in konijnen met verscheidene hiv-1 gp120 envelop eiwitten, geadjuvanteerd met AS01B, lieten tevens geen significante toxiciteit zien. Bovenal, vroege fase klinische studies in gezonde vrijwilligers met hiv-1 gp120 envelop eiwitten, geadjuvanteerd met AS01B, toonden een gunstig veiligheidsprofiel. Gezien toxicologie studies met verschillende hiv-1 gp120 monomeren en gp140 trimeren geen belangrijke toxiciteit tonen en er tevens een gunstig veiligheidsprofiel wordt gezien in klinische studies, is de kans op onverwachte toxiciteit in studies met BG505 SOSIP.GT1.1 gp140 laag.

De belasting en risico's gerelateerd aan de studieprocedures hebben betrekking op de venapuncties, lymfklier aspiraties en leukafereses op verschillende momenten tijdens de studie. Deze studieprocedures worden beschouwd als minimaal invasief en met een laag risico. Er is geen sprake van groepsgebondenheid of voordeel voor de proefpersonen.

Contactpersonen

Publiek

International AIDS Vaccine Initiative (IAVI)

125 Broad Street 9th floor
New York 10004
US

Wetenschappelijk

International AIDS Vaccine Initiative (IAVI)

125 Broad Street 9th floor
New York 10004
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)

1. Gezonde volwassenen zoals beoordeeld op basis van medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek en aanvullend laboratorium onderzoek;
2. Ten minste 18 jaar oud op de dag van screening en heeft nog niet zijn/haar 51e verjaardag bereikt op de dag van de eerste vaccin administratie;
3. Bereid om aan de studie eisen te voldoen en beschikbaar voor de geplande studie follow-up;
4. Heeft, in de ogen van de hoofdonderzoeker of diens vertegenwoordiger en op basis van de resultaten van de Assessment of Informed Consent Understanding, de verstrekte informatie begrepen, alsook de mogelijke invloed en/of risico's van de studie medicatie en studie deelname; schriftelijke toestemming zal van de deelnemer worden verkregen voordat studie procedures worden uitgevoerd;
5. Bereid tot het ondergaan van hiv-tests, risico reductie counseling en het ontvangen van hiv-test resultaten;
6. Alle (bij de geboorte) vrouwelijke vrijwilligers die seksueel actief zijn met kans op zwangerschap, dienen een effectieve anticonceptie methode te

gebruiken tijdens de eerste vaccin administratie en tot 4 maanden na de laatste vaccin administratie;

7. Alle (bij de geboorte) vrouwelijke vrijwilligers die niet heteroseksueel actief zijn tijdens screening, dienen een effectieve anticonceptie methode toe te passen wanneer zij heteroseksueel actief worden, zoals boven beschreven;

8. Alle (bij de geboorte) vrouwelijke vrijwilligers dienen bereid te zijn tot het ondergaan van urine zwangerschapstesten, op tijden aangegeven in het studie protocol;

9. Alle (bij de geboorte) mannelijke vrijwilligers welke seksueel actief zijn dienen, ongeacht het vermogen tot voortplanting, een effectieve anticonceptie methode toe te passen (zoals consequent condoom gebruik), vanaf het moment van de eerste vaccin administratie, tot minimaal 4 maanden na de laatste vaccin administratie;

10. Bereid zijn om af te zien van de donatie van bloed of ander lichaamsmateriaal tijdens de studie en, in het geval van vaccin-geïnduceerde seropositiviteit, tot de hiv-antistof titers ondetecteerbaar worden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bevestigde hiv-1 of hiv-1 infectie.

2. Elke klinisch relevantie afwijking binnen de medische voorgeschiedenis of (lichamelijk/aanvullend) onderzoek, zoals een immuundeficiëntie of auto-immuunziekte; gebruik van systemische corticosteroïden (topicale of inhalatie steroïden zijn toegestaan), immunosuppressiva, chemotherapeutica, tuberculostatika of andere klinisch relevante geneesmiddelen in de zes maanden voorafgaande aan de screening. Uitzonderingen van toepassing (zie studie protocol);

3. Elke klinisch relevante acute of chronische medische aandoening, welke progressief is of naar mening van de onderzoeker de vrijwilliger ongeschikt maakt voor deelname aan de studie;

4. Anamnestic gedrag waarbij risico wordt gelopen op een hiv-infectie, in de 6 maanden voorafgaande aan de eerste vaccin administratie. Zie het studie protocol voor verdere details;

5. Indien vrouw, zwanger of van plan om zwanger te worden gedurende de studie en tot vier maanden nadien; of lactierend;

6. Stollingsstoornis welke werd gediagnosticeerd door een arts (bijv. factor deficiëntie, coagulopathie of trombocyten afwijking welke bijzondere maatregelen behoeft). N.B. Indien een vrijwilliger aangeeft makkelijk te bloeden of blauwe plekken te ontwikkelen, maar er is geen formele diagnose gesteld en de vrijwilliger heeft I.M. injecties en bloedafnames ondergaan zonder problemen, dan is de vrijwilliger geschikt voor deelname;

7. Infectieziekten: chronische hepatitis B infectie (HbsAg positief), actuele hepatitis C infectie (HCV Ab positief en HCV RNA positief of interferon-alfa behandeling voor hepatitis C in het afgelopen jaar of afronding van

- interferon-alfa behandeling voor hepatitis C in de afgelopen 6 maanden), of actieve lues (screening en bevestigende tests);
8. Splenectomie in de voorgeschiedenis;
 9. Elke laboratorium afwijking zoals beschreven in het studie protocol;
 10. Toediening van een levend verzwakt vaccin in de 30 dagen voorafgaande aan studie vaccinatie, of geplande toediening binnen 30 dagen na toediening van studie vaccinatie; of toediening van elk ander vaccin in de 14 dagen voorafgaande aan studie vaccinatie, of geplande toediening binnen 14 dagen na toediening van studie vaccinatie. (Uitzondering is levend verzwakt influenza vaccin binnen 14 dagen);
 11. Ontvangst van een bloedtransfusie of bloedproducten in de voorafgaande 3 maanden;
 12. Deelname aan een andere klinische studie met een (experimenteel) geneesmiddel, ofwel actueel, in de afgelopen 3 maanden of gepland. Gelijktijdige deelname aan een observationele studie waar geen geneesmiddelen of invasieve handelingen aan te pas komen, is geen reden voor exclusie;
 13. Eerdere ontvangst van een experimenteel hiv-vaccin of hiv-antistof (product). (N.B. Eerdere ontvangst van een placebo in een hiv-vaccin / hiv-antistof (product) studie is geen reden voor exclusie, mits documentatie voorhanden is en de Medische Monitor toestemming verleent);
 14. Klinisch relevante lokale of systemische bijwerkingen van vaccins (bijv. anafylaxie, ademhalingsproblemen, angioedeem, lokale necrose or ulceratie);
 15. Psychiatrische aandoening waarbij de veiligheid van de vrijwilliger en compliantie met het studie protocol gecompromitteerd wordt. In het bijzonder worden van deelname geëxcludeerd: personen met een psychose in de afgelopen 3 jaar, actueel risico op suïcide of voorgeschiedenis van tentamen suïcide in de afgelopen 3 jaar;
 16. Insult stoornis: een vrijwilliger die een insult heeft gehad in de afgelopen 3 jaar wordt geëxcludeerd van deelname. (Niet geëxcludeerd: een vrijwilliger met een insult in de voorgeschiedenis welke noch medicatie behoeft, noch de afgelopen 3 jaar een insult heeft gehad);
 17. Maligniteit in de afgelopen 5 jaar (voorafgaande aan screening), of actuele maligniteit (een compleet geëxcideerde maligniteit waarbij genezing is bereikt wordt niet als exclusie criterium beschouwd);
 18. Actuele, ernstige infecties welke antibiotische, antivirale or antimycotische behandeling behoeven, tot 30 dagen voorafgaande aan inclusie;
 19. Body mass index (BMI) ≥ 35 ;
 20. Gewicht < 50 kg;
 21. Eerder dagelijks gebruik van NSAIDs/aspirine, wat niet onderbroken kan worden vanaf tenminste 5 dagen voor de leukaferese;
 22. Indien het naar mening van de hoofdonderzoeker niet in het beste belang is van de vrijwilliger om deel te nemen aan de studie.
 - 22.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	04-09-2020
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BG505 SOSIP.GT1.1 gp140 Vaccin, Geadjuvanteerd

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	26-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2021
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	EUCTR2019-004892-38-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04224701
CCMO	NL72440.000.20