

Een tweedelig, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerd onderzoek om de veiligheid en causale profylactische effectiviteit van KAF156 te onderzoeken in een gecontroleerd humaan malaria infectie model

Gepubliceerd: 17-12-2013 Laatste bijgewerkt: 23-04-2024

Het betreft een tweedelig onderzoek om de werkzaamheid van KAF156 aan te tonen als causaal profylactisch middel bij malaria. Resultaten zullen worden gebruikt als leidraad bij dosisselectie voor verdere ontwikkeling van KAF156 bij patiënten.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Protozoa-infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38223

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CKAF156X2202

Aandoening

- Protozoa-infectieziekten

Synoniemen aandoening

malaria, Plasmodium falciparum

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gezonde proefpersonen, Malaria

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is het aantal deelnemers dat een malaria infectie ontwikkelt. Een malaria infectie is gedefinieerd als:

1. Twee opeenvolgende positieve real-time qPCR uitslagen (parasietdichtheden van >500 parasiten per milliliter) bij een deelnemer met een temperatuur $<38,0$ graden Celsius.
2. Één positieve real-time qPCR uitslag bij een deelnemer met een temperatuur van $\geq 38,0$ graden Celsius.

Secundaire uitkomstmaten

- Beoordelingen van profylactische werkzaamheid d.m.v. qPCR.

Veiligheidsbeoordelingen

- Lichamelijk onderzoek
- Vitale parameters
- Lengte en gewicht
- Laboratoriumbepalingen
- Hematologie
- Klinische chemie
- Urine-analyse

- ECG

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Malaria is één van de meest voorkomende en ernstige infectieziekten. Er is dringend behoefte aan nieuwe effectieve medicatie. Daarom wordt in dit onderzoek de veiligheid en profylactische effectiviteit van het nieuwe antimalaria middel KAF156 getest.

Doel van het onderzoek

Het betreft een tweedelig onderzoek om de werkzaamheid van KAF156 aan te tonen als causaal profylactisch middel bij malaria. Resultaten zullen worden gebruikt als leidraad bij dosisselectie voor verdere ontwikkeling van KAF156 bij patiënten.

Onderzoeksopzet

Het betreft een niet-bevestigend, tweedelig, sequentieel, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek in één centrum ter beoordeling van de profylactische werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van KAF156 bij volwassen mannelijke proefpersonen met behulp van een CHMI-model.

DEEL 1: Dosering voorafgaand aan de challenge

Er zullen ongeveer 18 proefpersonen worden ingeschreven voor deel 1. Deze zullen via randomisatie in een verhouding van 14:4 behandeling met één enkele dosis KAF156 800 mg of een overeenkomstige placebo toegewezen krijgen. Deze behandeling vindt ongeveer 3 uur voorafgaand aan de challenge plaats.

DEEL 2: Dosering na de challenge; dosis de-escalatie

Deel 2 zal pas beginnen als de tussentijdse analyse van deel 1 is afgerond. Deel 2 zal maximaal zes cohorten omvatten en zal sequentieel worden uitgevoerd. Er zullen per cohort ongeveer 18 proefpersonen worden ingeschreven. Deze zullen via randomisatie in een verhouding van 14:4 behandeling met één enkele dosis KAF156 of een overeenkomstige placebo toegewezen krijgen. Deze behandeling vindt ongeveer 21 uur na de challenge plaats. Na elk cohort zal een tussentijdse analyse van alle beschikbare gegevens worden uitgevoerd, voordat wordt doorgegaan met dosis de-escalatie in het daaropvolgende cohort.

DEEL 1 en DEEL 2: Uitvoering van het onderzoek

Na een screeningsperiode van maximaal 90 dagen zullen de proefpersonen de onderzoekslocatie bezoeken voor baseline-beoordelingen (dag -1). Volgens het

CHMI-model moeten alle geschikte proefpersonen worden blootgesteld aan beten van infectueuze steekmuggen in de onderarm, waarbij de steekmuggen zich volledig moeten kunnen volzuigen. Op de dag van de challenge (dag 1) zullen alle proefpersonen worden blootgesteld aan 5 infectueuze steekmuggen. De infectie zal worden uitgevoerd door een doosje met daarin steekmuggen op de onderarm van de proefpersoon te plaatsen. Onder toezicht van het personeel van de onderzoekslocatie zullen de steekmuggen zich gedurende 10 minuten met bloed kunnen voeden. Indien nodig zal de blootstelling worden herhaald totdat de 5 beten van geïnfecteerde steekmuggen zijn bereikt.

Proefpersonen moeten lokaal verblijven om ze vanaf baseline tot dag 16 na de challenge nauwlettend te kunnen observeren; tijdens deze periode zullen alle desbetreffende onderzoeken op poliklinische basis plaatsvinden.

Parasietendichtheden zullen (met behulp van de real-time qPCR methode) als volgt worden bepaald:

- Dag 6-7 na de challenge: één keer per dag
- Dag 8-16 na de challenge: twee keer per dag, aangezien dit de cruciale periode is om patente malaria bij de proefpersonen waar te nemen.
- Dag 17-22 na de challenge: proefpersonen zullen op poliklinische basis naar de onderzoekslocatie blijven terugkomen; de bezoekfrequentie en de beoordeling van de parasietendichtheden zullen worden verminderd tot één keer per dag. Dit is omdat de kans op een positieve uitslag op de real-time qPCR aanzienlijk daalt na de 15e dag na de challenge.

- Dag 23-29 na de challenge: een real-time qPCR bepaling zal alleen plaatsvinden als proefpersonen tekenen/symptomen van malaria vertonen. Alle proefpersonen zullen worden behandeld met Malarone (ofwel bij een positieve uitslag van een real-time qPCR ofwel op dag 29). Proefpersonen zullen op dag 43 naar de onderzoekslocatie terugkomen voor een follow-upbezoek, waarbij afsluitende beoordelingen zullen worden uitgevoerd. Alle proefpersonen zullen op dag 43 worden gecontroleerd om te verzekeren dat ze malariavrij zijn voordat ze het onderzoek verlaten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Toediening van een enkele dosis van het nieuwe antimalaria middel KAF156.

Inschatting van belasting en risico

Risico's

Risico's voor vrijwilligers zijn gerelateerd aan blootstelling aan vroege *P. falciparum* malaria infectie en omvatten mogelijke bijwerkingen van de studie medicatie (KAF156 of placebo) en Malarone.

Belasting

De studie omvat een korte periode (43 dagen) van intensieve klinische monitoring met frequente bezoeken en bloedonderzoeken. Bovendien zullen lichamelijke onderzoeken worden uitgevoerd en wordt de deelnemers gevraagd een dagboek in te vullen.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Lichtstrasse 35
Basel 4056
CH

Wetenschappelijk

Novartis

Lichtstrasse 35
Basel 4056
CH

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)

- Voordat er een beoordeling wordt uitgevoerd, moet er schriftelijk geïnformeerde toestemming zijn verkregen.
- Gezonde mannelijke proefpersonen van 18 t/m 35 jaar die in goede gezondheid verkeren, zoals bij screening bepaald via medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale parameters, elektrocardiogram en laboratoriumtests.
- Bij screening en baseline zullen vitale parameters (systolische en diastolische bloeddruk en polsfrequentie) worden beoordeeld. Dit gebeurt in zittende houding nadat de proefpersoon

gedurende ten minste drie minuten heeft gerust en (indien nodig) opnieuw na drie minuten in staande houding. De vitale parameters in zittende houding dienen binnen het normale bereik te liggen.

- Proefpersonen moeten ten minste 50 kg wegen om aan het onderzoek deel te nemen en moeten een body mass index (BMI) binnen het bereik van 18 - 30 kg/m² hebben. BMI = lichaamsgewicht (kg) / [lichaamslengte (m)]².
- Proefpersonen moeten beschikbaar en bereid zijn om zich aan het onderzoeksprotocol te houden gedurende het gehele onderzoek, inclusief het afleggen van alle onderzoeksbezoeken.
- Proefpersonen moeten ermee akkoord gaan dat de huisarts op de hoogte wordt gesteld en dat er een verzoek tot vrijgave van medische informatie over contra-indicaties voor deelname aan het onderzoek wordt getekend.
- Proefpersonen moeten in staat zijn om goed met de onderzoeker te communiceren, en om de voorschriften van het onderzoek te begrijpen en zich hieraan te houden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gebruik van andere experimentele geneesmiddelen op het moment van inschrijving of binnen 5 halfwaardetijden of 30 dagen voorafgaand aan inschrijving (waarbij de langste periode geldt). Deze periode kan ook langer zijn als dit door lokale regelgeving wordt voorgeschreven.
- Een voorgeschiedenis van klinisch relevante ECG-afwijkingen.
- Een bekende voorgeschiedenis van klinisch relevante aritmieën of klinisch relevante aritmieën op dit moment.
- Een geschat 10-jaarsrisico op fatale cardiovasculaire ziekte $\geq 5\%$ volgens het Systematic Coronary Risk Evaluation-systeem (SCORE).
- Een bekende familiegeschiedenis of bekende aanwezigheid van het lange-QT-syndroom of Torsades de Pointes.
- Seksueel actieve mannen moeten tijdens geslachtsgemeenschap een condoom gebruiken in de periode dat ze de onderzoeksmedicatie innemen en gedurende ten minste 4 weken (>5 keer de terminale halfwaardetijd van het onderzoeksgeneesmiddel) na stopzetting van de onderzoeksmedicatie en mogen in deze periode geen kind verwekken.
- Voorgeschiedenis van malaria of verblijf in een malariagebied in de 6 maanden voorafgaand aan deelname aan het onderzoek.
- Contra-indicaties voor Malarone® of chloroquine, inclusief overgevoeligheid hiervoor of een door de vrijwilliger gebruikte behandeling die de werking van Malarone® of chloroquine verstoort.
- Een bevestigde of vermoede immunosuppressieve of immunodeficiënte aandoening, inclusief functionele asplenie of een voorgeschiedenis van splenectomie.
- Voorgeschiedenis van bloedingsstoornissen, bloeddyscrasie, inclusief sikkelcelanemie, sikkelcel-trait, thalassemie, thalassemie-trait, of G6PD-deficiëntie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	126
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	niet van toepassing
Generieke naam:	KAF156

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2014
Soort:	Eerste indiening
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	EUCTR2013-003904-38-NL
CCMO	NL47034.091.13