

Veiligheid en werkzaamheid van genetisch gemodificeerde Plasmodium berghei (Pb(PfCS@UIS4)) malariaparasieten in gezonde vrijwilligers

Gepubliceerd: 31-01-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Fase 1 Primaire doelen: Het bepalen van de veiligheid en toereikbaarheid van administratie van Pb(PfCS@UIS4) door middel van geïnfecteerde muggenbeten in gezonde vrijwilligers. Secundaire doelen: Immunogeniciteit van Pb(PfCS@UIS4) bepaald door ELISA...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45576

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PbVac

Aandoening

- Protozoa-infectieziekten

Synoniemen aandoening

Malaria, Plasmodium falciparum

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Path-MVI

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: genetisch gemodificeerde parasiet, malaria, Plasmodium falciparum, vaccin

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase 1 (veiligheid)

Primaire parameters:

- * Frequentie en magnitude van bijwerkingen in studiegroepen.
- * Aanwezigheid van parasitemie na blootstelling van Pb(PfCS@UIS4), bepaalt door dikke druppel.

Fase 2 (effectiviteit)

Primaire parameters:

- * Frequentie en magnitude van bijwerkingen na multiële blootstellingen aan Pb(PfCS@UIS4).
- * Tijd tot parasitemie na CHMI met wild-type NF54 P. falciparum stam, bepaalt door qPCR.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire parameters:

- * Immunogeniciteit van Pb(PfCS@UIS4) bepaalt door ELISA en IFA.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Malaria wordt veroorzaakt door Plasmodium (P.) parasieten en is één van de meest voorkomende infectieziekten ter wereld, met een grote impact op de kwaliteit van leven en significante bijdrage aan de vasthoudende armoede in endemische gebieden. Gehele organisme malaria vaccin methode genereert hoge bescherming (>90%) in mensen door: i) immunisaties met sporozoïte vormen van de parasiet geïntroduceerd door bestraling; ii) als sporozoïten gecombineerd met chemoprophylaxe chloroquine worden gegeven. In deze studie wordt een genetisch gemodificeerde P. berghei parasiet gebruikt. P. berghei is één van de vier plasmodium soorten welke malaria in knaagdieren kan veroorzaken. De hypothese is dat immunisaties van mensen met P. berghei een "cross-species" immuun respons kan opwekken zonder het risico een doorbraakinfectie te veroorzaken. De potentiële effectiviteit van deze methode wordt versterkt door de P. falciparum circumsporozoïte (CS)- eiwit gen te integreren in het genoom van de P. berghei parasiet, genaamd Pb(PfCS@UIS4).

Doel van het onderzoek

Fase 1

Primaire doelen:

Het bepalen van de veiligheid en tolereerbaarheid van administratie van Pb(PfCS@UIS4) door middel van geïnfecteerde muggenbeten in gezonde vrijwilligers.

Secundaire doelen:

Immunogeniciteit van Pb(PfCS@UIS4) bepaald door ELISA en IFA.

Exploratieve doelen:

Het analyseren van de immuun respons in vrijwilligers geïmmuniseerd met Pb(PfCS@UIS4).

Fase 2

Primaire doelen:

Het bepalen van de veiligheid, tolereerbaarheid en werkzaamheid van Pb(PfCS@UIS4) tegen een gecontroleerde humane malaria infectie.

Secundaire doelen:

Immunogeniciteit van Pb(PfCS@UIS4) bepaald door ELISA en IFA.

Exploratieve doelen:

Het analyseren van de immuun respons in vrijwilligers geïmmuniseerd met Pb(PfCS@UIS4).

Onderzoeksopzet

Study design:

Multicenter, open label, adaptief design, studie

Fase 1

* (Groep 1 en 2): dose escalation, veiligheidsstudie(n=6)

* (Groep 3): dose escalation, veiligheidsstudie(n=12)

Fase 2

* (Groep 3): effectiviteitsstudie

* (Groep 4): infectiviteits controle groep, challenge 1 (n=6)

* (Groep 5): infectiviteits controle groep, challenge 2 (n=6)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Fase 1 Groep 1: blootstelling aan 5 Pb(PfCS@UIS4) geïnfecteerde muggenbeten Groep 2: blootstelling aan 25 Pb(PfCS@UIS4) geïnfecteerde muggenbeten Groep 3: blootstelling aan 75 Pb(PfCS@UIS4) geïnfecteerde muggenbeten Fase 2 Groep 3: 3-4 immunisaties met 75 Pb(PfCS@UIS4) geïnfecteerde muggenbeten en 1-2 challenges met Pf geïnfecteerde muggenbeten Groep 4: blootstelling aan 5 Pf- geïnfecteerde muggenbeten, challenge 1 Groep 5: blootstelling aan 5 Pf- geïnfecteerde muggenbeten, challenge 2

Inschatting van belasting en risico

Voor de belasting voor de proefpersonen verwijzen wij naar vraag E4.

Voor de mogelijke risico's voor deelname verwijzen wij naar vraag E9.

Voor een risicoafweging verwijzen wij naar hoofdstuk 12 van het klinisch studie protocol.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein 28
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein 28

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)

- 1.1 Inclusion criteria;1. Proefpersonen hebben een leeftijd van * 18 en * 35 jaar en verkeren in goede gezondheid.
2. De proefpersoon heeft voldoende begrip van de onderzoek procedures en is bereid zich aan de voorschriften te houden.
3. De proefpersoon is bereid een vragenlijst over de informatiebrief te maken en kan alle vragen juist beantwoorden.
4. De proefpersoon moet in staat zijn om goed met de onderzoeker te communiceren, moet beschikbaar en bereid zijn om alle onderzoeksbezoeken af te leggen, woont in de buurt van het studie centrum (kan binnen een uur aanwezig zijn) of moet gedurende een deel van de studie periode in een hotel dicht bij het studie centrum verblijven (fase 1: vanaf immunisatie tot 12 dagen post-immunisatie; fase 2 vanaf immunisatie tot 8 dagen post immunisatie).
5. De proefpersoon moet in Nederland blijven vanaf dag -1 t/m +28 na immunisatie tijdens fase 1; vanaf dag -1 t/m dag 12 na elke immunisatie tijdens fase 2 en gedurende de challenge periode, niet naar een malaria-endemisch land reizen gedurende de hele studie periode en 24 uur per dag bereikbaar zijn op zijn/haar mobiele telefoon gedurende de studie periode.
6. De proefpersoon moet ermee akkoord gaan dat de huisarts op de hoogte wordt gesteld en moet een verzoek tot vrijgave van medische informatie over contra-indicaties voor deelname aan het onderzoek tekenen.
7. De proefpersoon mag geen bloed geven bij Sanquin of voor andere doeleinden gedurende de studie periode, en voor een bepaalde periode na afloop van de studie, die overeenkomt met de huidige richtlijnen van Sanquin (3 jaar minimaal, afhankelijk van serologie).
8. Vrouwelijke proefpersonen stemmen in met het gebruik van effectieve contraceptie gedurende het onderzoek, en geven geen borstvoeding gedurende de onderzoeksperiode.

9. De proefpersoon mag geen intensieve lichamelijke inspanning verrichten (disproportioneel aan de normale dagelijkse activiteit of normale sport activiteiten) gedurende de malaria challenge periode.
10. De proefpersoon stemt in om additionele prikkelingen die lever enzym verhogingen kunnen geven te vermijden, inclusief alcohol vanaf baseline tot 1 week na behandeling.
11. Er is schriftelijke geïnformeerde toestemming verkregen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Enige voorgeschiedenis van of bij screening tekenen van klinisch significante symptomen of afwijkende laboratoriumwaardes die suggestief zijn voor een systemische ziekte of psychiatrische aandoening die de veiligheid of gezondheid van de vrijwilliger tijdens de studie in gevaar zou kunnen brengen of de interpretatie van de studieuitslagen kan bemoeilijken.
 - 1.1 Een lichaamsgewicht van <50 kg of een Body Mass Index (BMI) <18.0 of >30.0 kg/m² tijdens de screening.
 - 1.2 Een geschat 10-jaarsrisico op fatale cardiovasculaire ziekte *5% volgens het Systematic Coronary Risk Evaluation-systeem (SCORE); een voorgeschiedenis van, of bij screening aanwijzingen voor klinisch significante aritmieën, verlengde QT-tijd of andere klinisch significante ECG afwijkingen; of een positieve familie anamnese voor cardiovasculaire incidenten in een eerste- of tweedegraads familie lid onder de leeftijd van 50 jaar.
 - 1.3 Voorgeschiedenis van functionele asplenie, bloedingsstoornissen, bloed dyscrasie, inclusief sikkelcelanemie, sikkelcel-trait, thalassemie, thalassemie-trait, of G6PD-deficiëntie.
 - 1.4 Voorgeschiedenis van epilepsie in de vijf jaar voor aanvang van de studie, ook als de proefpersoon op het moment van de screening geen medicatie meer gebruikt.
 - 1.5 Positieve HIV, HBV of HCV screening test.
 - 1.6 Chronisch gebruik van immuunsuppressiva, antibiotica, of andere immuunmodulerende middelen binnen 3 maanden van begin van de studie (met uitzondering van inhalatie corticosteroiden of orale anti-histamines) of te verwachten gebruik van deze middelen tijdens de studie.
 - 1.7 Enige recente of actuele systemische behandeling met een antibiotica of medicijn met potentiële anti-malaria activiteit (chloroquine, atovaquone-proguanil, arthemether-lumefantrine, sulfadoxine-pyrimethamine, doxycycline, tetracycline, piperazine, benzodiazepine, flunarizine, fluoxetine, tetracycline, azithromycin, clindamycin, erythromycin, hydroxychloroquine.) (toegestane tijdsbestek voor gebruik naar keuze van de onderzoeker).
 - 1.8 Voorgeschiedenis van een maligniteit van enig orgaansysteem (met uitzondering van het lokaal basaalcelcarcinoom van de huid) in de afgelopen 5 jaar.
 - 1.9 Enige voorgeschiedenis van behandeling voor psychiatrische aandoeningen door een psychiater gedurende een jaar voor aanvang van de studie.
 - 1.10 Voorgeschiedenis van drugs of alcohol misbruik met gevolgen voor dagelijks sociaal functioneren in de periode van een jaar voor aanvang van de studie, of een positieve urine toxicologie voor cocaïne of amfetamines tijdens screening of inclusie, of positieve urine toxicologie voor cannabis bij inclusie.
2. Voor vrouwelijke proefpersonen: positieve urine zwangerschapstest bij screening of bij

baseline, inclusief baseline van immunisaties (I-1) en of baseline voor CHMI (C-1)

3. Voorgeschiedenis van malaria, positieve serologie voor *P. falciparum*, of eerdere deelname aan een malaria (vaccin) studie.

4. Bekende contra-indicaties- of overgevoeligheid (inclusief co-medicatie) voor gebruik van sulfadoxine pyrimethamine, piperazine, chloroquine, Malarone®, artemether-lumefantrine, primaquine of een voorgeschiedenis van hevige (allergische) reactie tegen muggenbeten.

5. Het krijgen van vaccinaties in de drie maanden voorafgaande aan de studie of plannen deze of andere vaccinaties gedurende de studie te krijgen of de 8 weken hierna.

6. Deelname aan een andere klinische studie in de 30 dagen voor aanvang van de studie of tijdens de studie periode.

7. Deelnemers mogen geen werknemer of student zijn van de afdeling medische microbiologie en infectieziekten van het Erasmus MC en Radboudumc of de afdeling interne geneeskunde van het Radboudumc of Havenziekenhuis

8. Alle andere aandoeningen of situaties die naar inzicht van de onderzoeker de proefpersoon een onacceptabel risico op schade geven, of waardoor de deelnemer niet aan de eisen van het studie protocol kan voldoen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Preventie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 04-05-2017

Aantal proefpersonen: 30

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Generieke naam: Genetisch gemodificeerde organisme

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-01-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-03-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-12-2017

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

EudraCT

CCMO

Ander register

ID

EUCTR2017-000315-17-NL

NL60019.000.17

will follow