

Informatiebrief vrijwilligers

GA1 studie – fase A
Versie 1.1, 30 september 2016
ToetsingOnline Nummer NL56657.000.16

Titel onderzoek:

“Veiligheid en beschermende werking van genetisch verzwakte *PfSPZ-GA1* malaria parasieten in gezonde Nederlandse vrijwilligers”

Geachte heer, mevrouw,

Wij vragen u om mee te doen aan een medisch-wetenschappelijk onderzoek. Meedoen is vrijwillig.

Voordat u beslist of u wilt meedoen aan dit onderzoek, krijgt u uitleg over wat het onderzoek inhoudt. Lees deze informatie rustig door en vraag de onderzoeker uitleg als u vragen heeft. U kunt ook de onafhankelijk deskundige, die aan het eind van deze brief genoemd wordt, om aanvullende informatie te vragen. En u kunt er ook over praten met uw partner, vrienden of familie.

Verdere informatie over meedoen aan zo'n onderzoek staat in de bijgevoegde brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek' (**bijlage D**).

1. Algemene informatie

Dit onderzoek wordt gedaan door het Radboud universitair medisch centrum en het Leids Universitair Medisch Centrum. Het onderzoek heeft een fase A en fase B. U wordt gevraagd om mee te doen aan fase A van het onderzoek. Deze fase zal alleen in het Leids Universitair Medisch Centrum plaats vinden. Voor fase A van dit onderzoek zijn 19 gezonde Nederlandse vrijwilligers nodig. De centrale medisch ethische toetsingscommissie (CCMO) heeft dit onderzoek goedgekeurd. Algemene informatie over de toetsing van onderzoek vindt u in de brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek'.

2. Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is uitzoeken hoe veilig het nieuwe malaria vaccin PfSPZ-GA1 is. In deze fase van het onderzoek wordt PfSPZ-GA1 in drie verschillende sterktes getest in drie groepen gezonde proefpersonen. De eerste groep zal de laagste dosis krijgen, de laatste groep de hoogste dosis. PfSPZ-GA1 is nog niet eerder bij mensen gebruikt. Het is wel in het laboratorium getest en ook op dieren.

3. Achtergrond van het onderzoek

Jaarlijks overlijden ongeveer een half miljoen mensen, met name jonge kinderen in Afrika, aan malaria. De malariaparasiet wordt overgedragen door beten van malariamuggen. De ontwikkeling van een effectief vaccin (=inenting) tegen malaria is nodig om deze kinderen in Afrika tegen malaria te beschermen voordat ze de ziekte oplopen. PfSPZ-GA1 is een vaccin dat bestaat uit

malariaparasieten die door genetische verandering verzwakt zijn. Door deze verandering kan de parasiet naar verwachting geen malaria veroorzaken. Wel verwachten we dat PfSPZ-GA1 het afweersysteem van personen kan leren om malariaparasieten te herkennen en op te ruimen.

4. Wat meedoen inhoudt

U wordt gevraagd om mee te doen aan een zogeheten fase 1 studie, waarbij het vaccin voor het eerst bij mensen wordt getest. De hele fase 1 studie duurt 6 maanden.

Keuring

Eerst bepalen we of u kunt meedoen. De onderzoeker doet lichamelijk onderzoek, maakt een hartfilmpje, meet uw lengte, gewicht, bloeddruk en hartslag en doet bloedonderzoek. Ook vraagt de onderzoeker naar uw medische geschiedenis en die van uw familie, en naar uw etnische afkomst. Uw bloed wordt ook getest op HIV, hepatitis B en hepatitis C. Als u één van die ziektes heeft, zullen we u dit vertellen. Als u dit niet wilt weten, kunt u niet meedoen aan dit onderzoek. Daarnaast zal bij vrouwen een zwangerschapstest gedaan worden en zal iedereen getest worden op het gebruik van drugs zoals cocaïne, amfetamine en cannabis. Als u positief test, kunt u niet mee doen aan het onderzoek.

Soms vinden we bij de keuring iets dat verder medisch moet worden onderzocht. We vertellen u dit altijd. Verder onderzoek gebeurt door de eigen huisarts of specialist. De kosten hiervan vallen onder uw eigen verzekering. Het kan ook voorkomen dat u gezond bent, maar toch niet geschikt voor deelname.

Bezoeken en metingen

Er zullen in totaal 19 vrijwilligers mee doen aan deze studie. We geven u eenmalig een vaccinatie met PfSPZ-GA1. De dag voor de vaccinatie komt u voor controle in het ziekenhuis en zal uw bloed en urine gecontroleerd worden om te kijken of u nog altijd geschikt bent. De vaccinatie wordt gegeven door een injectie in een bloedvat in de elleboogsplooi (intraveneus). Na de vaccinatie moet u minstens 30 minuten in het ziekenhuis blijven. In totaal duurt dit bezoek ongeveer anderhalf uur. Twee tot vier vrijwilligers zullen gevraagd worden om reservenvrijwilliger te zijn, voor het geval dat er iemand uitvalt.

Na vaccinatie vragen wij u om de bijwerkingen bij te houden in een kort dagboek. U zal vanaf 6 dagen na de vaccinatie 23 keer 's ochtends het ziekenhuis bezoeken voor een controle. Bij alle controles wordt bloed geprikt om te zien of de vaccinatie veilig is en of het vaccin geen malaria veroorzaakt. Als u wel malaria krijgt, dan krijgt u direct een behandeling met het antimalariamiddel Malarone. Ieder bezoek duurt ongeveer 10 minuten. Als u geen malaria krijgt, zal u vier weken na de vaccinatie voor de zekerheid alsnog behandeld worden met Malarone.

5. Wat wordt er van u verwacht

Om het onderzoek goed te doen verlopen en voor uw eigen veiligheid, is het belangrijk dat u zich aan de bepaalde afspraken houdt. Deze houden in dat u:

- Contact op neemt met het onderzoeksteam bij klachten (7 dagen per week, 24 uur per dag bereikbaar)
- Niet ook nog aan een ander medisch-wetenschappelijk onderzoek meedoet
- Alle afspraken voor controles in het ziekenhuis nakomt
- De deelnemerskaart van het onderzoek bij u draagt. Hierop staat dat u meedoet aan dit onderzoek. Er staat ook op wie in geval van nood moet worden gewaarschuwd. Laat deze kaart zien als u bij een andere arts komt.
- 24 uur per dag per mobiele telefoon bereikbaar bent gedurende 35 dagen na de vaccinatie
- Gedurende 28 dagen na de vaccinatie niet naar het buitenland gaat en gedurende het onderzoek niet reist naar een malariagebied

- Tot 21 dagen na de vaccinatie geen intensieve lichamelijke inspanning verricht (meer dan normaal)
- Geen andere vaccinaties krijgt vanaf 3 maanden voor start van het onderzoek tot 8 weken erna.

Daarnaast is het belangrijk dat u contact opneemt met de onderzoeker:

- Voordat u andere geneesmiddelen gaat gebruiken (ook als dat homeopathische geneesmiddelen, natuurgeneesmiddelen, vitaminen en/of geneesmiddelen van de drogist zijn)
- Als u in een ziekenhuis wordt opgenomen of behandeld
- Als u plotseling gezondheidsklachten krijgt
- Als u niet meer wilt meedoen aan het onderzoek
- Als uw contactgegevens wijzigen

Zwangerschap

Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, kunnen niet meedoen aan dit onderzoek. Ook mogen vrouwen niet zwanger worden tijdens het onderzoek. Malaria kan namelijk gevolgen hebben voor een ongeboren kind, zoals een groeiachterstand. Het is belangrijk dat u dit vertelt aan uw partner. De onderzoeker praat met u over geschikte voorbehoedmiddelen.

Wordt u tijdens het onderzoek toch zwanger? Laat dit dan direct weten aan de onderzoeker. De zwangerschap wordt dan extra gecontroleerd. Voor de extra controles zal apart toestemming worden gevraagd.

Bloeddonoren

U mag ten minste 3 jaar na het onderzoek geen bloed geven. Indien er in uw bloed antistoffen tegen malaria aanwezig blijven, kunt u geen volbloed meer doneren. Wel kunt u altijd plasmadonor worden of blijven.

6. Mogelijke bijwerkingen en ongemakken

Bijwerkingen van het vaccin

Het PfSPZ-GA1 vaccin kan bijwerkingen geven. Deze bijwerkingen zullen naar verwachting vaak voorkomen (bij 1 van de 10 mensen of meer):

- Pijn op de injectieplek
- Milde hoofdpijn
- Milde spierpijn
- Gevoel van zwakte/malaise

Het vaccin PfSPZ-GA1 kan ook bijwerkingen hebben die nog onbekend zijn.

Omdat het vaccin levende malariaparasieten bevat, kunt u malaria ontwikkelen. U moet daarom onmiddellijk contact opnemen met de onderzoeker als u ziek wordt of koorts krijgt met of zonder koude rillingen.

Klachten van malaria

In totaal zijn er meer 385 vrijwilligers in het Radboudumc en LUMC geïnfecteerd met malaria voor wetenschappelijke onderzoeken (en meer dan 3.500 wereldwijd). Als u malaria ontwikkelt na de vaccinatie, kunt u daarvan klachten krijgen. Bij malaria heeft ongeveer 85% van de mensen klachten zoals hoofdpijn, algehele zwakte en vermoeidheid, koorts, rillingen, duizeligheid, spier- en gewrichtspijnen en misselijkheid. Als u deze klachten krijgt moet u direct contact opnemen met het onderzoeksteam. Uw studiearts kan u adviseren om pijnstillers te gebruiken.

In het Radboudumc hebben zich in de afgelopen jaren in drie gevallen onverwachte ernstige voorvallen voorgedaan. Er was sprake van een hartcomplicatie bij een jonge vrouw die deelnam aan een experimenteel malariavaccinonderzoek in 2007. Een internationale commissie van deskundigen was niet in staat om een duidelijke conclusie te trekken over de uiteindelijke diagnose en relatie met malaria. Gedacht werd aan een lichte hartaanval of een plaatselijke ontsteking van de hartspier (myocarditis). Dit was opmerkelijk, aangezien beide condities tot dan toe onbekend waren bij niet-ernstige, natuurlijke of gecontroleerde infecties met malaria. Deze vrijwilliger herstelde volledig. Het destijds gebruikte vaccin wordt niet gebruikt in dit onderzoek. Het tweede geval betrof een 23 jarige gezonde mannelijke vrijwilliger na immunisatie met een parasietenvaccin gevolgd door een malaria-infectie. Tijdens de antimalariabehandeling stelden we bij standaardcontrole een verhoogde concentratie van de hartspiermarker 'troponine' vast. De volgende dag had de vrijwilliger last van wat pijn op de borst en een zwaar gevoel in zijn linkerarm gedurende 10 minuten. Na verder onderzoek werd de diagnose 'myocarditis' gesteld (ontsteking van hartspierweefsel). Een commissie van deskundigen kon niet vaststellen of deze aandoening verband hield met de malaria-immunisatie of -infectie, het antimalariamiddel, een waargenomen toevallige virusinfectie tijdens het onderzoek of iets anders. De myocarditis verdween na 16 dagen zonder problemen en de proefpersoon herstelde.

In 2014 werd opnieuw bij een vrijwilliger een verhoogd troponine vastgesteld tijdens een standaardcontrole. Deze vrijwilliger had hierbij geen enkele klacht maar werd gedurende twee dagen uit voorzorg geobserveerd in Radboudumc. Na uitgebreid onderzoek bleek het te gaan om een lichte voorbijgaande ontsteking van de hartspier die volledig herstelde.

Na deze meest recente gebeurtenis kan worden geconcludeerd dat een relatie met malaria waarschijnlijk is, maar andere (mede) factoren die milde myocarditis kunnen veroorzaken kunnen niet worden uitgesloten.

Vanwege deze gevallen werd het onderzoeksprotocol aangepast om te verzekeren dat vrijwilligers na een malaria-infectie nog nauwlettender worden gecontroleerd. De malaria-infectie zal ook in een nog vroeger stadium behandeld worden, door gebruik van zeer gevoelige diagnostiek. U zult nauwlettend worden gecontroleerd op eventuele bijwerkingen en dient eventuele veranderingen in hoe u zich voelt bij uw onderzoeksarts te melden.

Bijwerkingen van het antimalariamiddel Malarone

Bijwerkingen die veel voorkomen met het gebruik van Malarone (meer dan 1 uit 20 personen) zijn: buikpijn, misselijkheid, braken, hoofdpijn, diarree, verminderde eetlust, zwakte en duizeligheid. De kuur Malarone duurt 3 dagen.

Ongemakken van de bloedafnames

Bloedafnames kunnen pijn doen of een bloeduitstorting geven. Alles bij elkaar nemen we 500 ml bloed bij u af tijdens het hele onderzoek. Deze hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen. Ter vergelijking: bij de bloedbank wordt 500 ml bloed per keer afgenomen.

7. Mogelijke voor- en nadelen

Het is belangrijk dat u de mogelijke voor- en nadelen goed afweegt voordat u besluit mee te doen. U heeft zelf geen voordeel van meedoen aan dit onderzoek. Uw deelname kan wel bijdragen aan de ontwikkeling van een malariavaccin.

Nadelen van meedoen aan het onderzoek kunnen zijn

- mogelijke bijwerkingen van het onderzoeksvaccin;
- mogelijke ongemakken van de metingen in het onderzoek;
- en mogelijke ongemakken door het ontwikkelen van malaria en de kuur Malarone.

Deelname aan het onderzoek betekent ook:

- dat u tijd kwijt bent;

- en dat u afspraken heeft waaraan u zich moet houden.
- Al deze zaken zijn hiervoor onder punt 4, 5 en 6 beschreven.

8. Als u niet wilt meedoen of wilt stoppen met het onderzoek

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Deelname is vrijwillig.

Als u wel meedoet, kunt u zich altijd bedenken en toch stoppen, ook tijdens het onderzoek. U hoeft niet te zeggen waarom u stopt. Wel moet u dit direct melden aan de onderzoeker. Als u wilt stoppen nadat u bent gevaccineerd moet u wel nog Malarone slikken en enkele malen het ziekenhuis bezoeken voor uw eigen veiligheid.

De gegevens die tot dat moment zijn verzameld, worden gebruikt voor het onderzoek.

Als er nieuwe informatie over het onderzoek is die belangrijk voor u is, laat de onderzoeker dit aan u weten. U wordt dan gevraagd of u blijft meedoen.

9. Einde van het onderzoek

Uw deelname aan het onderzoek stopt als:

- alle bezoeken voorbij zijn;
- u zelf kiest om te stoppen;
- de onderzoeker het beter voor u vindt om te stoppen;
- of de veiligheidsmonitor, de overheid of de beoordelende medisch ethische toetsingscommissie, besluit om het onderzoek te stoppen.

Het hele onderzoek is afgelopen als alle deelnemers klaar zijn.

Na het verwerken van alle gegevens informeert de onderzoeker u over de belangrijkste uitkomsten van het onderzoek. Dit gebeurt bij uw laatste bezoek.

10. Gebruik en bewaren van uw gegevens en lichaamsmateriaal

Voor dit onderzoek is het nodig dat uw lichaamsmateriaal en uw medische en persoonsgegevens worden verzameld en gebruikt. Elke proefpersoon krijgt een code die op het lichaamsmateriaal en de gegevens komt te staan. Uw naam en andere persoonsgegevens worden weggelaten.

Uw gegevens

Al uw gegevens blijven vertrouwelijk. Alleen de onderzoekers weten welke code u heeft. Wij geven uw gegevens door aan de fabrikant van PfSPZ-GA1 (het bedrijf Sanaria uit de Verenigde Staten), maar alleen met die code, nooit met uw naam. Dit bedrijf bewaart deze gegevens 15 jaar. De sleutel voor de code blijft bij de onderzoeker. Ook in rapporten over het onderzoek wordt alleen die code gebruikt.

Sommige mensen mogen uw medische en persoonsgegevens inzien. Dit is om te controleren of het onderzoek goed en betrouwbaar uitgevoerd is. Algemene informatie hierover vindt u in de brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek'.

Mensen die uw gegevens kunnen inzien zijn: het onderzoeksteam, de veiligheidscommissie die het onderzoek in de gaten houdt, een controleur die door de uitvoerder van het onderzoek is ingehuurd en de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Zij houden uw gegevens geheim. Als u de toestemmingsverklaring ondertekent, geeft u toestemming voor het verzamelen, bewaren en inzien van uw medische en persoonsgegevens.

De onderzoeker bewaart uw gegevens 15 jaar.

Uw lichaamsmateriaal

Het bloed en de urine die u tijdens het onderzoek inlevert wordt opgeslagen om de reactie van het lichaam op het vaccin te onderzoeken.

Later gebruik gegevens en lichaamsmateriaal

Wij willen uw gegevens en bloed/urine (lichaamsmateriaal) graag bewaren. Misschien kunnen we daar later extra onderzoek meedoen. Het gaat dan om onderzoek naar vaccins of naar malaria. Op het toestemmingsformulier (**bijlage C**) kunt u aangeven of u hiermee akkoord gaat. U kunt deze toestemming altijd weer intrekken. Uw monsters worden dan vernietigd. Als er al metingen in uw monsters zijn gedaan, worden de resultaten daarvan wel gebruikt.

Een deel van uw lichaamsmateriaal kan worden overgedragen voor analyse naar het bedrijf Sanaria in de Verenigde Staten, of andere laboratoria buiten Europa. Daar gelden niet de Europese richtlijnen voor de bescherming van persoonsgegevens. Uw bloedmonsters wordt alleen gecodeerd doorgegeven.

Dit onderzoek staat ook in een overzicht van medisch-wetenschappelijke onderzoeken, namelijk www.clinicaltrials.gov. Deze website bevat geen informatie die herleidbaar is tot u als persoon. Wel kan de website een samenvatting van de resultaten tonen. U vindt dit onderzoek onder NCT (volgt) Algemene informatie over de registratie van onderzoeken vindt u in de brochure 'Medisch-wetenschappelijk onderzoek'

11. Verzekering voor proefpersonen

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek is een verzekering afgesloten. De verzekering dekt schade door het onderzoek. Niet alle schade is gedekt. In **bijlage B** vindt u meer informatie over de verzekering. Daar staat ook aan wie u schade kunt melden.

12. Informeren huisarts

Wij sturen uw huisarts altijd een brief om te laten weten dat u meedoet aan het onderzoek. Tevens zullen we - voor dit onderzoek relevant geachte - medische informatie bij hem/haar opvragen. Dit is voor uw eigen veiligheid. Als u dit niet goed vindt, kunt u niet meedoen aan dit onderzoek.

U kunt niet deelnemen aan het onderzoek als u geen huisarts heeft.

13. Vergoeding voor meedoen

Voor het meedoen aan dit onderzoek krijgt u een onkostenvergoeding van € 800. Dit wordt aan de Belastingdienst opgegeven als inkomen. Als u stopt voordat het onderzoek is afgelopen, krijgt u een lagere vergoeding uitbetaald.

14. Heeft u vragen?

Bij vragen kunt u contact opnemen met het onderzoeksteam. Voor onafhankelijk advies over meedoen aan dit onderzoek kunt u terecht bij de onafhankelijke arts. Hij/zij weet veel over het onderzoek, maar heeft niets te maken met dit onderzoek.

Bij klachten kunt u het beste terecht bij de klachtencommissie van het Radboud universitair medisch centrum of Leids Universitair Medisch Centrum. Alle gegevens vindt u in **bijlage A: Contactgegevens**.

15. Ondertekening toestemmingsformulier

Wanneer u voldoende bedenktijd heeft gehad, wordt u gevraagd te beslissen over deelname aan dit onderzoek. Indien u toestemming geeft, zullen wij u vragen deze op de bijbehorende toestemmingsverklaring (**bijlage C**) schriftelijk te bevestigen. Door uw schriftelijke toestemming geeft u aan dat u de informatie heeft begrepen en instemt met deelname aan het onderzoek.

Het handtekeningenblad wordt door uw behandelend arts bewaard. U krijgt een kopie of een tweede exemplaar van deze toestemmingsverklaring.

Dank voor uw aandacht.

Bijlage A: contactgegevens

Onderzoekers

Leids Universitair Medisch Centrum
Marijke Langenberg / Meta Roestenberg
Afdeling Parasitologie
Tel: 06-20942061
Email: vaccinonderzoek@lumc.nl

Radboud universitair medisch centrum
Lisanne van de Schans / Jona Walk
Afdeling Medische Microbiologie
Tel: 06-15399580
E-mail: malariavaccin@radboudumc.nl

Onafhankelijk arts

Leids Universitair Medisch Centrum
Dr. O.W. Bredewold, internist
Afdeling Interne geneeskunde
Tel: +31715264748
Email: O.W.Bredewold@lumc.nl

Radboud universitair medisch centrum
Dr. M. Keuter, internist-infectioloog
Afdeling infectieziekten
Tel: +31243616980
Email: m.keuter@radboudumc.nl

Klachtencommissie

Leids Universitair Medisch Centrum
Patiëntenservicebureau, zone H2-11
Postbus 9600
2300 RC Leiden
Tel: 071 - 526 29 89
E-mail: patientenservicebureau@lumc.nl

Radboud universitair medisch centrum
Huispost 660
Klachtencommissie
Antwoordnummer 540
6500 VC Nijmegen
Tel: 024 – 361 91 05
Een online klachtenformulier is te vinden op www.radboudumc.nl.

Bijlagen:

- Toestemmingsverklaring - C
- Verzekeringstekst - B
- Algemene Brochure Medisch-Wetenschappelijk Onderzoek - D