

Een voor de waarnemer geblindeerd, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek om de non-inferioriteit van de immuunrespons en de veiligheid van het RSVPreF3 OA-onderzoeksvaccin te beoordelen bij volwassenen van 50-59 jaar, inclusief volwassenen met een verhoogd risico op aandoeningen van de lagere luchtwegen door het respiratoir syncytieel virus, in vergelijking met oudere volwassenen van ≥ 60 jaar.

Gepubliceerd: 19-08-2022 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

Primaire doelstelling: Het aantonen van de non-inferioriteit (NI) van de humorale immuunrespons bij gezonde deelnemers van 50-59 jaar in vergelijking met oudere volwassenen (OA, ≥ 60 jaar) voor de RSV-A-stam na toediening van het RSVPreF3 OA-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Luchtweginfecties
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53679

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

219238 - RSV OA=ADJ018

Aandoening

- Luchtweginfecties

Synoniemen aandoening

respiratoir syncytieel virus (RSV)-geassocieerde ziekte(subtypes A en B), RS-virusinfectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GlaxoSmithKline

Overige ondersteuning: GlaxoSmithKline BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: aandoeningen van de lagere luchtwegen, immuunrespons, Oudere Volwassenen, RSV

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Uitgedrukte RSV-A neutraliserende titers als groep:

- GMT-verhouding (OA-RSV/volwassenen-HA-RSV), 1 maand na toediening van het RSVPreF3 OA-onderzoeksvaccin.

- SRR-verschil (OA-RSV - volwassenen-HA-RSV), 1 maand na toediening van het RSVPreF3 OA-onderzoeksvaccin in vergelijking met baseline

Uitgedrukte RSV-B neutraliserende ftiters als groep:

- GMT-verhouding (OA-RSV/volwassenen-HA-RSV), 1 maand na toediening van het RSVPreF3 OA-onderzoeksvaccin.

- SRR-verschil (OA-RSV - volwassenen-HA-RSV), 1 maand na toediening van het RSVPreF3 OA-onderzoeksvaccin in vergelijking met baseline

Secundaire uitkomstmaten

Secundair:

Percentage deelnemers dat het volgende meldt:

- elke *solicited* bijwerking op de toedieningsplaats die optreedt binnen 4 dagen na toediening van de onderzoeksinterventie
- elke *solicited* systemische bijwerking die optreedt binnen 4 dagen na toediening van de onderzoeksinterventie
- *unsolicited* bijwerkingen in de 30 dagen na toediening van de onderzoeksinterventie
- alle SAE*s en pIMD*s na toediening van de onderzoeksinterventie tot en met maand 6.
- SAE*s en pIMD*s in verband met de toediening van de onderzoeksinterventie na toediening van de onderzoeksinterventie tot en met het einde van het onderzoek
- alle SAE*s met dodelijke afloop na toediening van de onderzoeksinterventie tot en met het einde van het onderzoek

Uitgedrukte RSV-A en RSV-B neutraliserende titers als GMT, vóór de toediening van de onderzoeksinterventie en 1 maand, 6 maanden en 12 maanden na toediening van de onderzoeksinterventie

(dit subonderzoek wordt niet in Nederland uitgevoerd)

CMI-respons uitgedrukt als geometrisch gemiddelde van de groep van de frequentie van RSVPreF3-specifieke CD4+- en/of CD8+-T-cellen die ten minste 2 activeringsmarkers tot uitdrukking brengen 1 maand, 6 maanden en 12 maanden na

toediening van de onderzoeksinterventie, in een subgroep deelnemers

Tertiair

Uitgedrukte RSV-A en RSV-B neutraliserende ftiters als GMT, vóór de toediening van de onderzoeksinterventie en 1 maand, 6 maanden en 12 maanden na toediening van de onderzoeksinterventie, door comorbiditeiten op baseline.

Verdere verkennende immunologie zoals, maar niet beperkt tot:

- Antistoffen tegen specifieke eiwit-F-epitopen of andere RSV-stammen
- Mogelijk nieuwe immunologische markers voor bescherming
- Frequentie van RSVPreF3-specifiek CD4+- en/of CD8+-T-cellen die één of een combinatie van immuunmarker(s) tot uitdrukking brengen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

RSV is een ribonucleïnezuur (RNA)-virus waarvan 2 onderscheiden antigenen subtypen bestaan, RSV-A en RSV-B genaamd. RSV is een zeer besmettelijke ziekteverwekker bij de mens die luchtweginfecties veroorzaakt bij mensen van alle leeftijden. In gematigde klimaten over de hele wereld veroorzaakt RSV voorspelbaar herfst-winterepidemieën. In (sub)tropische gebieden is de virale activiteit meer endemisch, en zijn de uitbraken minder sterk seizoensgebonden.

RSV is een van de belangrijke virale ziekteverwekkers bij volwassenen met acute infecties van de luchtwegen. Het wordt steeds meer erkend als oorzaak van ernstige ziekte bij volwassenen met een hoog risico, onder wie mensen met chronische long- en hartziekten. In een prospectieve cohortstudie gedurende 4 RSV-seizoenen bij gezonde oudere patiënten (≥ 65 jaar) en volwassenen met een hoog risico (≥ 21 jaar) met een chronische hart- of longaandoening, ontwikkelde zich bij 3% tot 7% van de gezonde oudere patiënten en bij 4% tot 10% van de volwassenen met een hoog risico jaarlijks een RSV-infectie. Gezonde oudere patiënten met een RSV-infectie hoefden minder vaak naar de dokter in vergelijking met patiënten met influenza. Het gebruik van gezondheidszorg onder volwassenen met een hoog risico met hetzij een RSV-infectie, hetzij influenza

was vergelijkbaar. Een RSV-infectie bij ouderen en volwassenen met een hoog risico heeft een ziektelast die vergelijkbaar is met die van niet-pandemische influenza A in een populatie met een hoge vaccinatiegraad tegen influenza.

In verschillende populaties van patiënten met chronische morbiditeiten is zowel de prevalentie als de incidentie van RSV-infecties verhoogd, wat leidt tot een grotere behoefte aan medische zorg en ziekenhuisopname in hoge-inkomenslanden. In een groot Amerikaans onderzoek werd de incidentie gemeld van ziekenhuisopnamen in verband met RSV bij verschillende typen patiënten met een hoog risico van verschillende leeftijdsgroepen, in 2 verschillende settings. De ziekenhuisopnamecijfers waren 3,2-13,4 keer hoger bij volwassenen met COPD dan bij volwassenen zonder COPD. De ziekenhuisopnamecijfers waren naar schatting 2,0-3,6 keer hoger bij volwassenen met astma dan bij volwassenen zonder astma. De ziekenhuisopnamecijfers waren 2,4-11,4 keer hoger bij volwassenen met diabetes dan bij volwassenen zonder diabetes. De ziekenhuisopnamecijfers in verband met RSV waren naar schatting 3,7-7,0 keer hoger bij volwassenen met CAD dan bij volwassenen zonder CAD. De geschatte IRR*s voor CHF waren het hoogst; de ziekenhuisopnamecijfers waren 4,0-33,2 keer hoger bij volwassenen met CHF dan bij volwassenen zonder CHF. De geschatte IRR*s voor CHF waren het hoogst in de jongste leeftijdsgroep en namen af bij een toenemende leeftijd. In verschillende Europese, Aziatische en Amerikaanse onderzoeken is melding gemaakt van een verergering van hetzij chronisch obstructieve longziekte (COPD), astma, interstitiële longfibrose, hetzij cystische fibrose, variërend van 2,2% tot 17%. Patiënten met chronische nieraandoeningen en patiënten met chronische leveraandoeningen hebben ten gevolge van hun ziektepathogenese verminderde immuunfuncties, wat in het algemeen gepaard gaat met een verhoogde vatbaarheid voor infecties.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Het aantonen van de non-inferioriteit (NI) van de humorale immuunrespons bij gezonde deelnemers van 50-59 jaar in vergelijking met oudere volwassenen (OA, ≥ 60 jaar) voor de RSV-A-stam na toediening van het RSVPreF3 OA-onderzoeksvaccin.

Het aantonen van de NI van de humorale immuunrespons bij gezonde deelnemers van 50-59 jaar in vergelijking met oudere volwassenen (≥ 60 jaar) voor de RSV-B-stam na toediening van het RSVPreF3 OA-onderzoeksvaccin.

Het aantonen van de NI van de humorale immuunrespons bij deelnemers van 50-59 jaar met een verhoogd risico op RSV-LRTD in vergelijking met oudere volwassenen (≥ 60 jaar) voor de RSV-A-stam na toediening van het RSVPreF3 OA-onderzoeksvaccin.

Het aantonen van de NI van de humorale immuunrespons bij deelnemers van 50-59 jaar met een verhoogd risico op RSV-LRTD in vergelijking met oudere volwassenen (≥ 60 jaar) voor de RSV-B-stam na toediening van het RSVPreF3 OA-onderzoeksvaccin.

Het beoordelen van de veiligheid en reactogeniciteit na toediening van het RSVPreF3 OA-onderzoeksvaccin.

Secundaire doelstellingen:

Het beoordelen van de humorale immuunrespons op het RSVPreF3

OA-onderzoeksvaccin tot 12 maanden na toediening van de onderzoeksinterventie.

(Substudie, niet in Nederland)

Het beoordelen van de CMI-respons na toediening van het RSVPreF3

OA-onderzoeksvaccin tot 12 maanden na toediening van de onderzoeksinterventie.

Tertiair

(tertiaire doelstellingen, eindpunten en estimands zijn facultatief en zouden indien nodig kunnen worden beoordeeld; daarom worden mogelijk niet alle tests uitgevoerd en gemeld)

Het beoordelen van de humorale immuunrespons op het RSVPreF3

OA-onderzoeksvaccin bij deelnemers van 50-59 jaar met een verhoogd risico op RSV-LRTD, door comorbiditeiten op baseline.

Het verder beschrijven van de immuunresponsen op het RSVPreF3

OA-onderzoeksvaccin

Onderzoeksopzet

Algemene opzet:

Experimentele opzet voor de waarnemer/deelnemer geblindeerd, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd fase 3-onderzoek met 2 cohorten:

Cohort 1 (volwassenen van 50-59 jaar) n = 1140, met 2 subcohorten (volwassenen-HA (gezonde volwassenen) en volwassenen-AIR (met verhoogd risico)) en 4 parallele groepen:

- o Volwassenen-HA-RSV-groep n = 380

- o Volwassenen-HA-placebogroep n = 190

- o Volwassenen-AIR-RSV-groep n = 380

- o Volwassenen-AIR-placebogroep n = 190

Cohort 2 (volwassenen van ≥ 60 jaar) met één groep (OA-RSV-groep) n = 380

Duur van het onderzoek: ongeveer 12 maanden voor alle deelnemers.

Primaire afrondingsdatum: dag 31 (1 maand na toediening van de onderzoeksinterventie).

Controle: zoutoplossing als placebo.

Vaccinatieschema: deelnemers krijgen tijdens bezoek 1 (dag 1) één dosis onderzoeksinterventie (het RSVPreF3 OA-onderzoeksvaccin of placebo).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers krijgen tijdens bezoek 1 één dosis onderzoeksinterventie (het RSVPreF3 OA-onderzoeksvaccin of placebo). Onderzoeksdeelnemers moeten na toediening van de

onderzoeksinterventie(s) minimaal 30 minuten lang nauw in de gaten worden gehouden. De juiste medische behandeling moet direct voorhanden zijn tijdens de observatieperiode in het geval van anafylaxie, syncope.

Inschatting van belasting en risico

Ernstige allergische reacties (inclusief jeukende huiduitslag, zwelling van het gezicht, moeite met ademen en slikken of een bloeddruk die opeens veel lager wordt) zijn zelden gemeld na vaccinatie.

Syncope (flauwvallen) kan optreden na of zelfs voor een vaccinatie als een stressreactie op de injectie met een naald

Waargenomen bij 1 op de 10:

Pijn op de injectieplaats

Roodheid op de injectieplaats

Zwelling op de injectieplaats

Mensen die vaccins hebben gekregen met een adjuvans hebben in zeer zeldzame gevallen (tot 1 op de 10.000 mensen) auto-immuunziekten ontwikkeld die soms ernstig kunnen zijn en levenslang kunnen aanhouden.

Procedures:

Wanneer een proefpersoon bloed afstaat, kan hij of zij zich duizelig of flauw voelen of last krijgen van milde pijn, een blauwe plek, irritatie of roodheid door de naald.

Contactpersonen

Publiek

GlaxoSmithKline

Van Asch van Wijckstraat 55H
Amersfoort 3811 LP
NL

Wetenschappelijk

GlaxoSmithKline

Van Asch van Wijckstraat 55H
Amersfoort 3811 LP
NL

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)

- Deelnemers die, naar het oordeel van de onderzoeker, de eisen van het protocol kunnen en zullen naleven

Cohort 1:

- Een mannelijke of vrouwelijke deelnemer van 50-59 jaar
- Vrouwelijke deelnemers mogen in de vruchtbare leeftijd zijn.

Vrouwelijke deelnemers die zwanger kunnen raken mogen deelnemen aan de studie als:

- ze adequate anticonceptie heeft toegepast vanaf 1 maand voorafgaand aan de toediening van de onderzoeksinterventie tot aan het einde van de studie voor het onderzoek, en
- een negatieve zwangerschapstest heeft op de dag van toediening van de onderzoeksinterventie.

Voor deelnemers in het volwassenen-HA (gezonde volwassenen)-subcohort:

- Gezonde deelnemers zoals vastgesteld door middel van hun medische voorgeschiedenis en klinisch onderzoek voordat ze met het onderzoek gaan meedoen.
- Deelnemers met chronische stabiele medische aandoeningen met of zonder specifieke behandeling

Voor deelnemers in het volwassenen-AIR-(met verhoogd risico) subcohort:

Chronische longziekte die leidt tot activiteitbeperkende symptomen of langdurig gebruik van medicatie

- COPD graad 2-4
- Astma
- Cystische fibrose

- Andere chronische ademhalingsaandoeningen: longfibrose, restrictieve longziekte, interstitiële longziekte, emfyseem of bronchiëctasie
 - Chronische hart- en vaatziekte
- Chronisch hartfalen (CHF)
 - o Reeds bestaande coronaire hartziekte
 - o Hartritmestoornissen
- Diabetes mellitus: type 1 en 2.
- Andere ziekten met een verhoogd risico op RSV-aandoeningen van de lagere luchtwegen
 - o Chronische nierziekte; ziektestadium G2-G3
 - o Chronische leverziekte

Cohort 2 (Ouder Volwassenen)

- Een mannelijke of vrouwelijke deelnemer ≥ 60 jaar
- Deelnemers met chronische stabiele medische aandoeningen met of zonder specifieke behandeling
- Deelnemers die in de reguliere samenleving wonen of in een instelling voor begeleid wonen die minimale hulp biedt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Elke bevestigde of vermoede immunosuppressieve of immunodeficiënte aandoening als gevolg van ziekte of immunosuppressieve/cytotoxische therapie.
- Voorgeschiedenis van een reactie of overgevoeligheid die waarschijnlijk zal worden verergerd door een bestanddeel van de onderzoeksinterventie.
- Overgevoeligheid voor latex.
- Instabiele chronische ziekte.
- Een voorgeschiedenis van dementie of een medische aandoening die de cognitie matig of ernstig aantast.
- Terugkerende of ongecontroleerde neurologische aandoeningen of toevallen.
- Significante onderliggende ziekte die naar de mening van de onderzoeker de voltooiing van het onderzoek in de weg zou staan (bijv. levensbedreigende ziekte).
- Elke medische aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker intramusculaire injecties onveilig zou maken.
 - Gebruik van een experimenteel of niet-geregistreerd product of het geplande gebruik ervan tijdens de onderzoeksperiode.
 - Geplande of daadwerkelijke toediening van een vaccin waarin het onderzoeksprotocol niet voorziet in de periode die begint 30 dagen vóór en eindigt 30 dagen na toediening van de dosis onderzoeksinterventie, met uitzondering van geïnactiveerde en subunit-influenzavaccins of COVID-19-vaccins.
- Eerdere vaccinatie met een RSV-vaccin, inclusief onderzoeksvaccins tegen RSV.
- Chronische toediening van immuunmodificerende geneesmiddelen en/of de

toediening van langwerkende immuunmodificerende behandelingen of de geplande toediening ervan wanneer dan ook tot aan het einde van de onderzoeksperiode.

- Gelijktijdig deelnemend aan een andere klinische studie.

- Voorgeschiedenis van chronisch alcoholgebruik en/of drugsmisbruik

. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven

Vrouwen die zwanger willen worden of van plan zijn om te stoppen met anticonceptie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	20-12-2022
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	RSV OA=ADJ

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2022

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	06-12-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	14-02-2024
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
EudraCT	EUCTR2022-001981-36-NL
Ander register	https://www.trialssummaries.com
CCMO	NL81616.000.22