

Effect van intranasale toediening van palivizumab op experimentele RSV infectie in een gecontroleerd humaan infectie model

Gepubliceerd: 07-04-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

Hypothese De hypothese is dat toediening van palivizumab bij de ingangsport van RSV voor het lichaam, de neus, beschermt tegen RSV-infectie (uitsmijter-hypothese).

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Virale infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55009

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CHIMP

Aandoening

- Virale infectieziekten
- Luchtweginfecties

Synoniemen aandoening

bronchiolitis, RSV luchtweginfectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Junior Investigator Subsidie van het Longfonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CHIMP, nasale toediening, preventie, respiratoir syncytieel virus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Studie A: Bevestiging van veiligheid en virale replicatie van RSV. Studie B gaat van start als er virale replicatie in 2/6 deelnemers is. Als er niet voldaan wordt aan deze criteria zal er een transitie studie A2 plaatsvinden (zie onderdeel 3.1 protocol) waarin er prescreening plaats zal vinden voor lage neutraliserende RSV antistoffen om de kans op RSV infectie te vergroten. Omdat het model reeds succesvol wordt toegepast met de identieke RSV stam is het zeer onwaarschijnlijk dat het model niet gevalideerd wordt.

Studie B: De hoofduitkomst is oppervlakte onder de curve (AUC) voor de hoeveelheid virus in de neus.

Secundaire uitkomstmaten

Studie A: veiligheid en transmissie van RSV via zorgpersoneel en objecten in het ziekenhuis

Studie B: veiligheid, farmacokinetiek, longfunctie over de tijd, anti-drug antilichamen, en immunologische eindpunten (mucosale cytokinen en leukocyten).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

RSV is de 2e doodsoorzaak na malaria bij zuigelingen en een van de belangrijkste redenen voor ziekenhuisopname in het eerste levensjaar. Er is geen vaccin of behandeling tegen RSV, maar wel een middel dat RSV-infectie kan voorkomen: palivizumab. Echter, dit middel wordt aan een beperkte groep

kinderen gegeven omdat het in de huidige toedieningsvorm ontzettend duur is: het kost 100.000 euro om één ziekenhuisopname te voorkomen. Bovendien wordt het via maandelijkse intramusculaire injecties toegediend en een op de 5 kinderen krijgt een doorbraak infectie. Toediening van palivizumab als neusdruppel in plaats van een prik zorgt voor een betaalbaar, kindvriendelijk en effectief preventiemiddel tegen RSV-infectie. Zoals een uitsmijter bij de discotheek, die het meest effectief is aan de deur, zal nasaal palivizumab het virus tegenhouden voordat het zich gaat vermenigvuldigen. Ik heb uitgerekend dat de kosten hierdoor minimaal 90% lager zullen zijn. We hebben gepubliceerd dat nasale toediening beschermt tegen RSV-infectie in een diermodel. Vervolgens heb ik palivizumab ontwikkeld voor toediening als neusdruppel. In dit onderzoek zal ik het idee bewijzen (*proof-of-concept*) dat nasale toediening van palivizumab beschermt tegen RSV-infectie. Ik zal bij gezonde volwassenen onderzoeken of palivizumab neusdruppels experimentele RSV-infectie voorkomt in een gecontroleerde humaan infectie model (CHIM). Het opzetten van CHIM in Nederland geeft de mogelijkheid om respiratoire vaccins en geneesmiddelen in de toekomst sneller en betaalbaarder te ontwikkelen.

Doel van het onderzoek

Hypothese

De hypothese is dat toediening van palivizumab bij de ingangsport van RSV voor het lichaam, de neus, beschermt tegen RSV-infectie (uitsmijter-hypothese).

Onderzoeksopzet

Om de werking van dit preventiemiddel te bewijzen en risico's te verminderen tijdens de ontwikkeling van intranasale palivizumab zal ik een RSV controlled human infection model (CHIM) opzetten. Ik zal dit samen doen met Matthew McCall en Robert Sauerwein (RadboudUMC), die jarenlange ervaring hebben met het opzetten van een CHIM voor malaria. De RSV-virusstam, een virusstam die volledig veilig gebruikt is in CHIM, krijg ik van Chris Chiu (Imperial College, London). Ik zal een geblindeerde placebo-gecontroleerde studie in gezonde volwassenen tussen 18-55 jaar oud uitvoeren. Hiervoor zal ik ouders van kinderen die deelgenomen hebben in onze clinical trials benaderen voor deelname; deze strategie heb ik eerder succesvol gebruikt om deelnemers te werven voor een fase I-studie. De onafhankelijke RSV patiënten-adviesraad (RSV-PAB) ondersteunt deze wervingsstrategie en verwacht bereidheid van deze ouders door bekendheid met het virus en belangstelling voor wetenschappelijk onderzoek. Ik voer stapsgewijs twee studies uit. Studie A is een validatiestudie waarin ik in een klinische setting met 6 deelnemers CHIM opzet. Indien infectie in minimaal 2/6 deelnemers optreedt en geen virus-gerelateerde SAE's optreden dan start Studie B. In Studie B zal poliklinisch plaatsvinden met 14 deelnemers per studie arm. Volwassenen krijgen op tijdstip nul 200ul van palivizumab of placebo per neusgat. Twee uur later zullen ze geïnfecteerd worden met RSV en zal ik meten of er infectie optreedt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Studie A: experimentele infectie met 10E4 PFU RSV Memphis b37 virale stam
Studie B: experimentele infectie met 10E4 PFU RSV Memphis b37 virale stam 2 uur na preventie met palivizumab of placebo neusdruppels

Inschatting van belasting en risico

Studie A: Op tijdstip nul worden deelnemers geïnfecteerd met het experimentele RSV. De belasting bestaat uit 7 tot 10 dagen klinische quarantaine. Indien er geen sprake is van infectie mogen deelnemers op dag 7 naar huis. Er zullen dagelijkse neusspoelingen en longfunctietesten afgenomen worden bij deelnemers gedurende 2 weken, en de deelnemers wordt gevraagd een dagboek bij te houden met de klachten.

Studie B: Deelnemers moeten 10 dagen in thuis-quarantaine en moeten zich aan het hygiëne protocol houden om risico op transmissie te beperken. Huisgenoten hoeven niet in quarantaine. Er zullen dagelijks neusmonsters afgenomen worden gedurende 2 weken en 7 bloedmonsters. Deelnemers worden gevraagd om een dagboek met symptomen bij te houden.

Algemeen: Toediening van neusdruppels en afname van neuswatten worden beschouwd als niet-invasieve, minimaal belastende handelingen. De meest belastende onderdelen van het onderzoek zijn quarantaine na infectie, de neusmonsters en de bloedafnames. De RSV-PAB heeft aangegeven de belasting voor studiedeelnemers acceptabel te vinden.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6 Kamer E4.133.1
Utrecht 3584EA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6 Kamer E4.133.1
Utrecht 3584EA
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)

Studie A & Studie B: Gezonde volwassenen 18-55 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Studie A & Studie B: Kinderen <3 jaar wonend in huishouden, chronische aandoening, nasale obstructie, neusoperatie vlak voor of tijdens het onderzoek, positieve COVID-test <48 uur van de start van de studie.

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:	34
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Synagis
Generieke naam:	palivizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Afgewezen	
Datum:	07-04-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2020-004137-21-NL
CCMO	NL75105.041.21