

Opzetten van een gecontroleerd humaan infectiemodel (CHIM) met een Rhinovirus challenge agent in gezonde vrijwilligers

Gepubliceerd: 27-10-2023 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

Een rhinovirus gecontroleerd humaan infectiemodel valideren, het tijdsverloop van infectieuze en immunologische parameters onderzoeken na inoculatie met een RV16 inoculum en de respons vergelijken van vrijwilligers zonder (deel A) en met (deel B)...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Virale infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56012

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Rhinovirus CHIM validatie studie

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

luchtweginfecties, Virale infecties

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: Centre for Human Drug Research;Leids Universitair Medisch Centrum

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CHIM, Luchtweginfecties, Rhinovirus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het identificeren van de inoculatiedosis die nodig is om rhinovirusinfectie te induceren bij 80% van de blootgestelde gezonde volwassen vrijwilligers zonder reeds bestaande immuniteit tegen RV16.

Primaire eindpunten voor de primaire doelstelling:

- Infectiegraad (proportie van proefpersonen met rhinovirusinfectie bevestigd door middel van PCR) voor elke inoculatiedosis bij proefpersonen die seronegatief zijn voor RV16 (deel A).

Secundaire uitkomstmaten

- Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van gecontroleerde infectie na inoculatie met RV16
- Het identificeren van de inoculatiedosis die nodig is om symptomatische rhinovirusinfectie te induceren bij blootgestelde gezonde volwassen vrijwilligers zonder reeds bestaande immuniteit tegen RV16.
- Het beoordelen van de kinetiek van het rhinovirus in neusspoeling, neusswab en speeksel
- Het effect van achtergrondimmuniteit op de kinetiek van het rhinovirus in neusspoelingen, neusswabs en speeksel beoordelen (deel B)
- Het karakteriseren van de ernst en duur van de ziekte na een RV16 challenge in gezonde volwassen vrijwilligers

- Beoordelen van het effect van achtergrondimmunititeit op de ernst en duur van de ziekte (deel B)

Secundaire eindpunten voor de secundaire doelstellingen:

- Aard, frequentie en ernst van (ernstige) bijwerkingen
- Zelfgerapporteerde symptomen (beoordeeld aan de hand van de Jackson score en WURSS-21 vragenlijst) die als ernstig worden geclassificeerd.
- Klinisch laboratoriumonderzoek
- Vitale functies
- Lichamelijk onderzoek, symptoomgericht en op indicatie
- Medicatiegebruik
- Zelfgerapporteerde pijn in de neus beoordeeld met een visuele analoge schaal (VAS)
- Attack rate (percentage proefpersonen met een symptomatische rhinovirusinfectie) voor elke inoculatiedosis bij proefpersonen die seronegatief waren voor RV16 bij baseline (deel A)
- Begin, piek en duur van de virale belasting van het rhinovirus zoals bepaald door serospecifieke qPCR
- Zelfgerapporteerde symptomen beoordeeld met de Jackson score en WURSS-21 vragenlijst. Deze symptomen worden niet gerapporteerd als bijwerkingen.
- Infectiegraad voor elke inoculatiedosis bij personen die seropositief zijn voor RV16 (deel B)
- Ziektepercentage voor elke inoculatiedosis bij personen die seropositief zijn

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het humaan rhinovirus (HRV) is een positief enkelstrengs RNA-virus, en het etiologisch agens dat verantwoordelijk is voor 60% van de infecties van de bovenste luchtwegen (BLWI's). Overdracht van HRV vindt voornamelijk plaats via direct contact of aërosolen, waarbij infectie voornamelijk wordt bereikt door intranasale of conjunctivale inoculatie. Er zijn meer dan 150 stammen van het Rhinovirus geïdentificeerd, verdeeld over drie soorten, HRV-A, -B en -C. BLWI's veroorzaakt door HRV komen het hele jaar door voor; in streken met een gematigd klimaat komen pieken voor in de vroege herfst en het late voorjaar. In de algemene bevolking kan HRV-infectie meer dan eens per jaar voorkomen: gemiddeld krijgen mensen 2 tot 3 BLWI's per jaar. Symptomen van HRV-infectie worden over het algemeen aangeduid als "verkoudheid", waaronder verstopte neus, een loopneus, keelpijn, hoesten of hoofdpijn. Hoewel infecties over het algemeen vanzelf verdwijnen, kunnen de symptomen de levenskwaliteit en productiviteit aanzienlijk verminderen. Bovendien kan HRV ernstigere complicaties veroorzaken, zoals longontsteking en otitis media, bij kwetsbare personen, zoals jonge kinderen en patiënten met een verminderde immuniteit. Bovendien is HRV de primaire trigger voor astma-exacerbaties en speelt het een belangrijke rol bij exacerbaties van COPD. Op deze manier vormt HRV een aanzienlijke economische last; gezien deze aanzienlijke impact op kwetsbare patiënten en de samenleving in het algemeen, zijn er uitgebreide inspanningen verricht om effectieve therapeutische interventies te ontwikkelen. Helaas heeft ondanks deze inspanningen tot op heden nog geen enkele behandeling zijn effectiviteit bewezen in klinische studies. De ontwikkeling van behandelingen voor infectieziekten is zeer kosteneffectief gebleken. Snelle beschikbaarheid van deze geneesmiddelen kan de impact van infectieziekten beperken; in het geval van toekomstige pandemieën kan een gezondheids crisis worden verzacht door het snel ontwikkelen en testen van vaccins. Het controlled human infection model (CHIM) is een innovatieve en effectieve methode voor het testen van producten in de vroege klinische fase. CHIMs worden vaak uitgevoerd met behulp van respiratoire virussen, ook wel "het virale challenge model" of "experimentele infectiestudies" genoemd. In deze context bieden CHIM's een wetenschappelijke waarde die conventionele fase 1-studies overstijgt; de gecontroleerde setting maakt nauwgezette veiligheidsbewaking mogelijk, evenals de evaluatie van eindpunten voor werkzaamheid en uitgebreide virale en immunologische beoordelingen. Dit maakt een vroegtijdige evaluatie en begrip van de werkzaamheid van nieuwe geneesmiddelen mogelijk, wat resulteert in een vroegtijdige beoordeling of deze

geneesmiddelen hun investering waard zijn.

BLIW's in het algemeen, veroorzaakt door virussen zoals HRV, influenza, Respiratoir Syncytieel Virus (RSV) of SARS-CoV-2, hebben vergelijkbare symptomatologische en virologische eigenschappen. Een CHIM voor rhinovirus kan waardevol zijn voor het testen van geneesmiddelen gericht tegen HRV, of respiratoire virussen in het algemeen, zoals virale intredeblokkers of nasaal toegediende antilichamen. Ondanks een aanzienlijke hoeveelheid literatuur die het gebruik van CHIMs met HRV rapporteert, hebben maar weinig verbindingen hun werkzaamheid aangetoond, en tot nu toe is er geen enkele goedgekeurd voor klinisch gebruik. Aangezien deze CHIMs nogal heterogeen zijn gezien hun gedefinieerde eindpunten en gebruikte methoden, blijft hun reproduceerbaarheid beperkt en blijft de behoefte bestaan aan een gevalideerde rhinovirus CHIM om de werkzaamheid van geneesmiddelen in vroege klinische ontwikkeling te bestuderen.

Doel van het onderzoek

Een rhinovirus gecontroleerd humaan infectiemodel valideren, het tijdsverloop van infectieuze en immunologische parameters onderzoeken na inoculatie met een RV16 inoculum en de respons vergelijken van vrijwilligers zonder (deel A) en met (deel B) reeds bestaande immuniteit tegen RV16.

Onderzoeksopzet

Dit is een tweedelige, gerandomiseerde, open-label validatiestudie.

In deel A zullen gezonde vrijwilligers met een lage achtergrondimmuniteit voor RV16 worden geïncubeerd om de inoculatie-dosis te bepalen die nodig is voor een infectiegraad van $\geq 80\%$. Er zullen maximaal 2 opeenvolgende dosis-escalerende cohorten worden gevormd. Elk cohort zal bestaan uit maximaal 10 proefpersonen; een pilotgroep ($n=3$) en een bevestigingsgroep ($n=7$).

Nadat een dosisniveau is vastgesteld met een infectiegraad van ten minste 80%, zal de challenge worden herhaald in deel B, opnieuw met dosisescalatie, opnieuw met een pilotgroep van 3 en een bevestigingsgroep van 7 deelnemers, die allemaal seropositief zijn voor RV16.

In beide delen blijven de proefpersonen in zelfisolatie tussen de baselinemetingen en de besmetting om te voorkomen dat ze een ander respiratoir virus oplopen dat de studiegegevens zou kunnen verstoren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Vrijwilligers worden intranasaal geïnoculeerd met oplopende doses van de GMP-geproduceerde wild-type RV16-stam.

Inschatting van belasting en risico

De luchtwegen worden veelvuldig blootgesteld aan respiratoire virussen, waaronder ongeveer 150 verschillende soorten rhinovirussen, verschillende stammen van influenza en respiratoir syncytieel virus (RSV) A en B en enkele minder belangrijke soorten. RV16 behoort tot een belangrijke groep rhinovirussen die cellen infecteren via het celmembraangebonden eiwit ICAM-1. RV16 infecteert voornamelijk luchtwegepitheelcellen en in mindere mate luchtwegmacrofagen. Doorgaans zorgen de resulterende aangeboren en adaptieve immuunreacties ervoor dat RV16 binnen 10 dagen na infectie wordt opgeruimd zonder gezondheidsproblemen, afgezien van een gewone verkoudheid. Bij patiënten met luchtwegaandoeningen (astma, COPD en cystische fibrose) kan de infectie langer duren en wordt de immuunrespons overdreven, wat resulteert in een periode van acute verergering van de symptomen. RV16 is een natuurlijk virus en ongeveer 50% van de menselijke bevolking is besmet met RV16, gebaseerd op de aanwezigheid van antilichamen tegen RV16.

Experimentele RV16-infectie is vaak gebruikt om gezonde mensen, milde (allergische) astmapatiënten en COPD-patiënten te onderzoeken. De reden voor het gebruik van RV16 is dat deze rhinovirusstam relatief milde verkoudheidssymptomen veroorzaakt, in vergelijking met andere rhinovirusstammen. Bovendien wordt RV16 beschouwd als een niet zo besmettelijke variant. Er zijn geen nadelige effecten gemeld van het gebruik van RV16 bij gezonde personen en patiënten.

Contactpersonen

Publiek

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
NL

Wetenschappelijk

Centre for Human Drug Research

Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Ondertekende geïnformeerde toestemming voorafgaand aan elke door het onderzoek voorgeschreven procedure;
2. Gezonde mannelijke of vrouwelijke vrijwilligers, 18 tot en met 49 jaar oud bij de screening; een goede gezondheid is gebaseerd op de resultaten van de medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale functies, ECG en laboratoriumprofielen van zowel bloed als urine.
3. Een totaal lichaamsgewicht ≥ 50 kg en body mass index (BMI) $\geq 18,0$ en $\leq 30,0$ kg/m² bij screening;
4. Alle vrouwen met vruchtbare leeftijd en moeten effectieve anticonceptie toepassen tijdens de studie;
5. Proefpersoon heeft voldoende inzicht in de procedures van het onderzoek en stemt ermee in zich strikt hieraan te houden;
6. De proefpersoon is in staat om goed in het Nederlands te communiceren met de onderzoeker en is bereid om zich te houden aan de studieprocedures en beperkingen;
7. De proefpersoon is in staat om de neusspoeling bij de screening te verdragen;
8. Seronegatief (virusneutraliserende titer $\leq 1:6$) voor RV16 bij screening voor deel A; seropositief voor RV16 (VNT $>1:6$) bij screening in deel B;
9. Bereidheid tot zelfquarantaine tussen basislijnbezoek en de dag van inoculatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgeschiedenis van of bewijs van een klinisch significante of momenteel actieve ernstige ziekte of aandoening die naar de mening van de onderzoeker de voltooiing van het onderzoek en de noodzakelijke onderzoeken (na een

- gedetailleerde anamnese, lichamelijk onderzoek, vitale functies (systolische en diastolische bloeddruk en lichaamstemperatuur) en ECG) in de weg kan staan. Kleine afwijkingen van het normale bereik kunnen worden geaccepteerd als de onderzoeker oordeelt dat ze geen klinische relevantie hebben;
2. Klinisch significante afwijkingen, zoals beoordeeld door de onderzoeker, in uitslagen van laboratoriumtests (inclusief biochemie van bloed, hematologie en urineonderzoek). In het geval van onzekere of twijfelachtige resultaten kunnen tests die tijdens de screening zijn uitgevoerd, vóór inclusie worden herhaald om te bevestigen of de test geschikt is of als klinisch irrelevant wordt beoordeeld;
 3. Chronische ademhalingsaandoeningen (astma, emfyseem, COPD, chronische rhinitis of sinusitis of andere reactieve luchtwegaandoeningen) op volwassen leeftijd. Kinderastma en niet-actieve allergische rhinitis (inclusief hooikoorts) zijn toegestaan naar goeddunken van de onderzoeker;
 4. Positief hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg), hepatitis C-antilichaam (HCV Ab) of antilichaam tegen het humaan immunodeficiëntievirus (HIV Ab) bij screening;
 5. Elke bevestigde of vermoede ziekte of aandoening die verband houdt met aantasting van het immuunsysteem, waaronder auto-immuunziekten, HIV, asplenie of terugkerende ernstige infecties;
 6. Voorafgaande inoculatie met een virus van dezelfde virusfamilie als het challengevirus;
 7. Voorafgaande deelname aan een andere gecontroleerde infectiestudie bij mensen met een respiratoir virus in de voorafgaande 6 maanden, gerekend vanaf de datum van virale challenge in de vorige studie tot de datum van de verwachte virale challenge in deze studie;
 8. Deelname aan een onderzoek naar een medisch product, vaccin of hulpmiddel binnen 3 maanden of 5 halfwaardetijden voorafgaand aan de onderzoeksperiode (de langste periode is van toepassing), of meer dan 4 keer in het afgelopen jaar;
 9. Een bekende voorgeschiedenis van anafylaxie of een significante allergie tegen de hulpstoffen van het virus challenge inoculum;
 10. Elke anatomische of neurologische afwijking die de kokhalsreflex belemmert of die gepaard gaat met een verhoogd risico op aspiratie, of elke afwijking die de anatomie van de neus of nasofarynx aanzienlijk verandert en die de doelstellingen van het onderzoek en in het bijzonder een van de nasale beoordelingen of virale challenge kan verstoren;
 11. Geschiedenis van frequente epistaxis (neusbloeding) in de zes maanden voorafgaand aan de inoculatie en/of geschiedenis van ziekenhuisopname als gevolg van epistaxis;
 12. Een neus- of sinusoperatie binnen 3 maanden voorafgaand aan de virusuitdaging;
 13. infectie van de bovenste of onderste luchtwegen of koortsachtige ziekte (temperatuur $\geq 37,9^{\circ}\text{C}$) in de periode van 2 weken voorafgaand aan de virusuitdaging;
 14. Symptomen van actieve hooikoorts of andere allergieën waarbij de luchtwegen betrokken zijn, tijdens de screening, voorafgaand aan de inoculatie of verwacht tijdens de onderzoeksperiode op basis van voorafgaande seizoensgebondenheid;

11. Geschiedenis van frequente epistaxis (neusbloeding) in de zes maanden voorafgaand aan de inoculatie en/of een geschiedenis van ziekenhuisopname als gevolg van epistaxis;
12. Enige neus- of sinusoperatie binnen 3 maanden voorafgaand aan de virusuitdaging;
13. infectie van de bovenste of onderste luchtwegen of koortsachtige ziekte (temperatuur $\geq 37,9^{\circ}\text{C}$) in de periode van 2 weken voorafgaand aan de virusuitdaging;
14. Symptomen van actieve hooikoorts of andere allergieën waarbij de luchtwegen betrokken zijn, tijdens de screening, voorafgaand aan de inoculatie of verwacht tijdens de onderzoeksperiode op basis van voorafgaande seizoensgebondenheid;
15. Gebruik van geneesmiddelen (op recept of vrij verkrijgbare geneesmiddelen) binnen 14 dagen voorafgaand aan de virusinoculatie of korter dan 5 halfwaardetijden (de langste periode is van toepassing) en tijdens het onderzoek. Uitzonderingen zijn paracetamol (maximaal 4 gram/dag) en anticonceptiemiddelen. Andere uitzonderingen worden alleen gemaakt als de reden duidelijk is gedocumenteerd en geaccepteerd door de onderzoeker.
16. Gebruik van chronische (meer dan 14 dagen) systemische immunosuppressieve medicatie binnen de 3 maanden voorafgaand aan de virusinoculatie, of geïsoleerd (niet-chronisch) gebruik binnen 30 dagen voorafgaand aan dag -1. Incidenteel gebruik van topische, intranasale of inhalatiecorticosteroïden kan worden toegestaan tot 14 dagen voor de virusinoculatie (dag 1) naar goeddunken van de onderzoeker;
17. Ontvangst van een vaccin binnen 6 weken voorafgaand aan de virusinoculatie en gedurende de studieperiode en gedurende de studieperiode;
18. Ontvangst van bloed of van bloed afgeleide producten (inclusief immunoglobuline) binnen 180 dagen voorafgaand aan de virusuitdaging;
19. Voorgeschiedenis van misbruik van verslavende middelen (alcohol, illegale middelen) of huidig gebruik van meer dan 21 eenheden alcohol per week, drugsmisbruik of regelmatig gebruik van kalmerende middelen, hypnotica, kalmeringsmiddelen of andere verslavende middelen;
20. rokers of ex-rokers met een rookverleden van 5 jaar of meer
21. Roken in de 30 dagen voorafgaand aan de virusuitdaging;
22. Positieve test op drugsgebruik bij screening of voorafgaand aan de virusuitdaging;
23. Verlies of donatie van meer dan 500 ml bloed binnen drie maanden (mannen) of vier maanden (vrouwen) voorafgaand aan de screening of de intentie om bloed of bloedproducten te doneren tijdens het onderzoek;
24. Vrouwen die zwanger zijn, borstvoeding geven of van plan zijn zwanger te worden tijdens het onderzoek;
25. Het delen van een huishouden, nauw werken of nauw contact hebben met zuigelingen (<3 jaar), zwangere vrouwen, immuungecompromitteerde en/of klinisch kwetsbare ouderen (≥ 65 jaar) tijdens de loop van het onderzoek.
26. Nasofarynxswab indicatief voor rhinovirus of andere respiratoire virusinfectie bepaald door PCR bij het basisbezoek;
27. Elke bekende factor, aandoening of ziekte die de naleving van de behandeling, de uitvoering van het onderzoek of de interpretatie van de

resultaten zou kunnen verstoren, zoals beoordeeld door de onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Preventie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 16-10-2023

Aantal proefpersonen: 40

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-10-2023

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

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
CCMO	NL84849.058.23