

Het implementeren van een nieuw gecontroleerd humaan infectiemodel met een nieuw Respiratoir Syncytieel virus (RS-virus) in gezonde vrijwilligers.

Gepubliceerd: 03-02-2025 Laatste bijgewerkt: 22-05-2025

In dit onderzoek onderzoeken we of gezonde vrijwilligers op een veilige en effectieve manier besmet kunnen worden met het respiratoir syncytieel virus (RS-virus). We onderzoeken bij welke dosering van het RS-virus proefpersonen klachten krijgen; ook...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Virale infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie-onderzoek voor het eerst bij de mens toegepast

Samenvatting

ID

NL-OMON57515

Bron

Onderzoeksportaal

Verkorte titel

INNO4VAC RSV CHIM validatie studie

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

Luchtwegvirus (RS)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre for Human Drug Research

Overige ondersteuning: Derde geldstroom (anders, zoals collectebussenfondsen, Europese

Unie, vakministeries of bedrijven)

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Overige

Toelichting

N.a.

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Om een gecontroleerd menselijk infectiemodel voor RSV-B op te zetten voor toekomstige medicijn- en vaccintestsOm RSV-ziekte te karakteriseren na inoculatie met een GMP-geproduceerde wildtype RSV-B-stamOm de systemische en mucosale immuunrespons te evalueren

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Luchtwegvirussen, zoals de griep, het verkoudheidsvirus of het RS-virus, geven vaak milde klachten. Maar bij sommige mensen, zoals kinderen met astma, ouderen met COPD (een chronische longziekte die kan ontstaan door roken), of mensen met afweerstoornissen (bijvoorbeeld HIV-patiënten, mensen die een orgaantransplantatie hebben doorgaan of patiënten die chemotherapie ontvangen), kan een besmetting gevaarlijk zijn. Er wordt daarom veel onderzoek gedaan naar vaccinaties of geneesmiddelen tegen zulke luchtwegvirussen.

Om in de toekomst nieuwe vaccins en geneesmiddelen goed te kunnen testen, kan het helpen om een groep gezonde mensen te besmetten met het virus, om zo de mogelijke werking van nieuwe middelen te onderzoeken. Dit moet veilig zijn, en er moet zo veel mogelijk nuttige informatie worden verzameld over het virus en het afweersysteem.

Het specifieke virus waar het in dit onderzoek om gaat is RSV-B-I54. Het virus is enkele jaren geleden afgenomen bij een patiënt in Utrecht. Het virus is goed onderzocht in het lab, gecontroleerd op kwaliteit (aanwezigheid van andere virussen of bacteriën en neiging tot gevaarlijke mutaties in het virus) en vervolgens vermenigvuldigd. Het virus is niet eerder aan mensen gegeven voor onderzoek.

Doel van het onderzoek

In dit onderzoek onderzoeken we of gezonde vrijwilligers op een veilige en effectieve manier besmet kunnen worden met het respiratoir syncytieel virus (RS-virus). We onderzoeken bij welke dosering van het RS-virus proefpersonen klachten krijgen; ook onderzoeken we hoe het virus zich gedraagt in de neus, en hoe het lichaam reageert op het virus.

In dit onderzoek testen we maximaal 3 verschillende doseringen van het virus; u krijgt bij deelname maar één dosering van het virus toegediend. We verhogen de hoeveelheid alleen als de vorige dosering van het virus veilig is, en weinig of geen besmettingen veroorzaakt. Uiteindelijk willen we in de toekomst met dit studiemodel nieuwe vaccins of geneesmiddelen tegen het RS-virus uitvoeren.

Onderzoeksopzet

De proef zal een open label, adaptieve dosis-escalatie interventiestudie zijn. De studie bestaat uit drie hoofdfasen: screening/inschrijving, inenting en follow-up. Na geschiktheidsbeoordeling bij screening, zullen gezonde volwassen proefpersonen worden opgenomen in de studie; in totaal zullen maximaal 30 proefpersonen worden opgenomen. Nadat de pilotgroep (n=3) van elk cohort is geïnoculeerd, zullen vooraf bepaalde go/no-go criteria op basis van veiligheidsgegevens en infectiepercentage bepalen of de volgende groep dezelfde of een hogere inentingsdosis krijgt. Het volgende cohort zal ofwel een 10-voudig hogere dosis krijgen (n=3) of zal worden geïnoculeerd met dezelfde dosis (n=7, bevestigingsgroep) binnen hetzelfde cohort. Na inenting van de bevestigingsgroep worden de veiligheid, infectiepercentage en aanvullende gegevens over virale kinetiek en ziektekenmerken opnieuw beoordeeld om te bepalen of de resterende van de in totaal 30 proefpersonen dezelfde of een hogere dosis van het challenge-virus zullen krijgen.

Deze RSV CHIM wordt uitgevoerd in een poliklinische setting; proefpersonen zullen deelnemen aan studieactiviteiten op de dagen aangegeven in Tabel 1. Proefpersonen zullen thuis dagelijkse symptoomvragenlijsten invullen, hetzij op papier of digitaal (ePro). Na inenting met het virus zullen isolatiemaatregelen van toepassing zijn wanneer deelnemers symptomen van een luchtweginfectie ontwikkelen. Een grondige onderbouwing hiervan is te vinden in de gestructureerde risicoanalyse in Sectie 10.

Tijdens bezoeken zullen proefpersonen worden gecontroleerd op gevraagde en ongevraagde bijwerkingen (AE) en vitale functies, waaronder trommelvliestemperatuur. Gevraagde symptomen zullen de symptomen zijn die worden behandeld door de aangepaste Jackson-score en de WURSS-24-vragenlijst, waaronder neusverstopping, loopneus, keelpijn, jeukende/geïrriteerde ogen, piepende ademhaling/dyspneu, hoesten, malaise (zich ziek voelen), niezen, myalgie/artralgie, hoofdpijn, oorpijn en koorts. Als een van de symptomen die in de vragenlijsten worden genoemd, door de deelnemer als ernstig worden gerapporteerd of door de onderzoeker als ernstig worden geclassificeerd, of als ze langer dan 14 dagen aanhouden, worden ze geregistreerd als AE.

Routinematige veiligheidslaboratoriumbeoordelingen (bloedchemie en hematologie) worden uitgevoerd; aanvullende veiligheidslaboratoriumbeoordelingen worden uitgevoerd indien de onderzoeker dit nodig acht. Voor en na de uitdaging worden neus- en serummonsters en perifere mononucleaire bloedcellen (PBMC's) verzameld voor virologische en immunologische

analyse. Zie Tabel 1 voor de timing van de beoordelingen. Als proefpersonen op dag 11 na de inenting PCR-positief blijven voor de geïnoculeerde stam, moeten de proefpersonen, naar goeddunken van de arts, op dag 12 na de inenting terugkeren naar het centrum voor een PCR-test. Als proefpersonen op dag 12 nog steeds een positief PCR-resultaat vertonen, wordt de PCR-status naar goeddunken van de onderzoeker opgevolgd. Alle proefpersonen komen op dag 15, 29 en 90 na de inenting terug naar het CHDR voor vervolgbezoeken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Vrijwilligersgroepen worden intranasaal geïnoculeerd met oplopende doses van de GMP-geproduceerde wildtype RSV-B-I54-stam, die werd geïsoleerd bij een mannelijke pediatrische patiënt van 21 maanden oud, opgenomen in het ziekenhuis van het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU) in 2022, met verkregen toestemming van de ouders. Het virus is geproduceerd volgens goede productiepraktijken (GMP) bij Naobios Biomanufacturing Services, Saint-Herblain, Frankrijk. De startdosis is 1×10^4 TCID₅₀ in 1 ml, verdeeld over beide neusgaten. Inoculatie wordt uitgevoerd door intranasale toediening van druppels volgens CHDR SOP CGEVIRIN. Doses worden voor elke dosisgroep verhoogd met 10-voudige stappen.

Inschatting van belasting en risico

Het risico dat gepaard gaat met de toediening van RSV B-I54 aan mensen is niet geïdentificeerd, aangezien deze stam nog niet eerder aan mensen is toegediend. Alle vrijwilligers die deelnemen aan de studie lopen risico op het ontwikkelen van RSV-symptomen. Ze kunnen een van de symptomen van verkoudheid ontwikkelen, zoals keelpijn, verstopte neus, loopneus, niezen, hoesten, vermoeidheid en koorts. Vanwege de aard van dit type virus en het feit dat alle volwassenen eerdere immuniteit zullen hebben van meerdere eerdere blootstellingen aan RSV, wordt echter verwacht dat de klinische symptomen mild en van matige duur zullen zijn. RSV-uitdagingsstammen zijn eerder aan mensen toegediend en zijn veilig gebleken. Vrijwilligers kunnen ongemak ervaren tijdens het verzamelen van bloed- en neusmonsters. Het potentiële risico van venapunctie voor bloedafname is echter mild en wordt als laag beschouwd. Het belangrijkste voordeel van deze studie is de ontwikkeling van een nieuw gecontroleerd menselijk infectiemodel met behulp van een hedendaagse RSV-stam, waarmee we de werkzaamheid van interventies tegen RSV efficiënt en vroeg in de klinische ontwikkeling kunnen evalueren.

Contactpersonen

Wetenschappelijk

Centre for Human Drug Research
I.M.C. de Visser-Kameling
Zernikedreef 8

Leiden 2333CL
Netherlands
071 5246 400

Publiek

Centre for Human Drug Research
I.M.C. de Visser-Kameling
Zernikedreef 8
Leiden 2333CL
Netherlands
071 5246 400

Locaties

Deelnemende studiecentra in Nederland

Centre for Human Drug Research (CHDR)
Aantal proefpersonen: 30

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Leeftijd 18-55 jaar bij screening;
2. Een totaal lichaamsgewicht ≥ 50 kg en een body mass index (BMI) $\geq 18,0$ en $\leq 32,0$ kg/m²;
3. Een goede gezondheid, gebaseerd op de resultaten van de medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale functies, ECG en laboratoriumprofielen van zowel bloed als urine, zoals bepaald door de onderzoeker;
4. De proefpersoon heeft voldoende kennis van de procedures van het onderzoek en stemt ermee in zich daaraan strikt te houden;

5. De proefpersoon kan goed communiceren met de onderzoeker en is bereid zich te houden aan onderzoeksprocedures en -maatregelen met betrekking tot zelfisolatie;
6. De volgende inclusiecriteria zijn van toepassing op proefpersonen die een virale uitdaging ondergaan en een seksuele relatie hebben:
- Vrouwelijke proefpersonen moeten een negatieve zwangerschapstest ondergaan bij de screening en vlak vóór de datum van de virale uitdaging;
 - Vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden, moeten anticonceptie gebruiken die bestaat uit een aanvaardbare vorm van anticonceptie, beginnend vanaf minimaal 2 weken vóór de virusinenting en gedurende de gehele duur van het onderzoek (tot dag 90);
 - Vrouwelijke proefpersonen die niet vruchtbaar zijn;
7. De proefpersoon heeft voorafgaand aan eventuele onderzoeksprocedures een formulier voor geïnformeerde toestemming ondertekend.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorafgaande inenting met een virus uit dezelfde virusfamilie (Pneumoviridae) als het challenge-virus;
2. Eerdere deelname aan een ander gecontroleerd onderzoek naar menselijke infecties met een respiratoir virus in de voorafgaande zes maanden, gerekend vanaf de datum van virale provocatie in het vorige onderzoek tot de datum van verwachte virale provocatie in dit onderzoek;
3. Deel het huishouden, werk nauw samen of heb nauw contact met baby's (<4 jaar), zwangere vrouwen, immuungecompromitteerde en/of klinisch kwetsbare ouderen (≥65 jaar oud) gedurende 30 dagen na RSV-inenting;
4. Een voorgeschiedenis van door een arts gediagnosticeerde en/of door objectieve tests bevestigde astma, chronische obstructieve longziekte (COPD), pulmonale hypertensie of chronische longaandoening, ongeacht de oorzaak. Een voorgeschiedenis van astma bij kinderen zonder luchtwegaandoeningen op volwassen leeftijd kan worden aanvaard;
5. Nasofaryngeaal uitstrijkje indicatief voor griep of andere respiratoire virusinfectie, inclusief asymptomatische positieve PCR-test voor SARS-CoV-2, bepaald door PCR tijdens het basisbezoek (dag -1);
6. Infectie van de bovenste of onderste luchtwegen of koortsziekte (temperatuur $\geq 37,9^{\circ}\text{C}$), in de periode van 4 weken vóór virusinenting;
7. Ontvangst van een vaccin binnen 28 dagen voorafgaand aan de virusinenting of tijdens de onderzoeksperiode, tot aan het laatste vervolgbezoek (dag 90); ontvangst van een RSV-

vaccin op enig moment of een geplande RSV-vaccinatie binnen de 3 maanden na de virusinenting;

8. Vrouwen die borstvoeding geven, of binnen 6 maanden voorafgaand aan het onderzoek zwanger zijn geweest, of op enig moment tijdens de screening of voorafgaand aan de virusuitdaging een positieve zwangerschapstest hebben gehad, of van plan zijn zwanger te worden tijdens het onderzoek;

9. Elke bevestigde of vermoedelijke ziekte of aandoening die verband houdt met een verzwakt immuunsysteem, inclusief auto-immuunziekten, HIV, asplenie of terugkerende ernstige infecties;

10. Eerder gebruik of geplande ontvangst van immunosuppressieve medicatie (systemische en intranasale glucocorticoïden zes maanden voorafgaand aan deelname of enige andere systemische immunosuppressieve medicatie op enig moment), immunoglobulinen of systemische antivirale therapie;

11. Symptomen van actieve hooikoorts of andere allergieën die de luchtwegen betreffen, tijdens de screening of voorafgaand aan inenting;

12. Elke bekende voorgeschiedenis van anafylaxie of enige significante allergie tegen de hulpstoffen van het virusuitdaging-inoculum (sucrose, fosfaatgebufferde zoutoplossing);

13. Elke anatomische of neurologische afwijking die de kokhalsreflex verstoort, of geassocieerd wordt met een verhoogd risico op aspiratie, of elke afwijking die de anatomie van de neus of neuskeelholte op een substantiële manier verandert en die de doelstellingen van de studie en met name de nasale beoordelingen of virale uitdaging in de weg kan staan;

14. Voorgeschiedenis van frequente epistaxis (neusbloedingen) in de zes maanden voorafgaand aan de inenting en/of voorgeschiedenis van ziekenhuisopname vanwege epistaxis bij een eerdere gelegenheid;

15. Elke neus- of sinusoperatie binnen 3 maanden na de datum van de virale uitdaging;

16. Rokers of ex-rokers met een rookgeschiedenis van meer dan 5 pakjaren.

17. Roken in de 30 dagen voorafgaand aan de screening, inclusief e-sigaretten;

18. Geschiedenis van misbruik van verslavende middelen (alcohol, illegale middelen) of huidig gebruik van meer dan 21 eenheden alcohol per week, drugsmisbruik of regelmatig gebruik van kalmeringsmiddelen, hypnotica, tranquillizers of andere verslavende middelen;

19. Positieve test op illegaal drugsgebruik bij screening of voorafgaand aan inenting (met de mogelijkheid van een hertest);

20. Deelname aan een experimenteel medicijn- of apparaatonderzoek binnen 3 maanden voorafgaand aan inenting of meer dan 4 keer per jaar;

21. Verlies of donatie van bloed van meer dan 500 ml binnen drie maanden (mannen) of vier

maanden (vrouwen), of plasma binnen 2 weken voorafgaand aan screening of intentie om bloed of bloedproducten te doneren tijdens de studie;

22. Klinisch significante afwijkingen, zoals beoordeeld door de onderzoeker, in laboratoriumtestresultaten (inclusief bloedbiochemie, hematologie en urineonderzoek). In het geval van onzekere of twijfelachtige resultaten kunnen tests die tijdens de screening zijn uitgevoerd, worden herhaald vóór inclusie om geschiktheid te bevestigen of als klinisch niet-significant worden beoordeeld;

23. Ontvangst van bloed of bloedproducten binnen 180 dagen voorafgaand aan virusinenting;

24. Positief Hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg), Hepatitis C-antilichaam (HCV-antilichaam) of humaan immunodeficiëntievirus-antilichaam (HIV-antilichaam) bij screening;

25. Elke voorgeschiedenis of bewijs van een klinisch significante of momenteel actieve cardiovasculaire, respiratoire, dermatologische, gastro-intestinale, endocrinologische, hematologische, hepatische, immunologische (inclusief immuunsuppressie), metabole, urologische, renale, neurologische of psychiatrische ziekte en/of andere ernstige ziekte of aandoening, inclusief een voorgeschiedenis van maligniteit, die, naar de mening van de onderzoeker, kan interfereren met het voltooien van de studie en de noodzakelijke onderzoeken (na een gedetailleerde medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale functies (systolische en diastolische bloeddruk en lichaamstemperatuur) en ECG). Kleine afwijkingen van het normale bereik kunnen worden geaccepteerd, indien de onderzoeker oordeelt dat ze geen klinische relevantie hebben.

26. Elke bekende factor, aandoening of ziekte die de therapietrouw, de uitvoering van het onderzoek of de interpretatie van de resultaten in de weg kan staan, naar het oordeel van de onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	N.V.T.
Type:	Interventie-onderzoek voor het eerst bij de mens toegepast
Onderzoeksmodel:	Enkelvoudig
Toewijzing:	N.v.t. / één studie arm
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	21-04-2025
Aantal proefpersonen:	30
Duur:	5 maanden (per patient)
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	N.v.t.
--------	--------

Voornemen beschikbaar stellen Individuele Patiënten Data (IPD)

Wordt de data na het onderzoek gedeeld: Nog niet bepaald

Toelichting

N.a.

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2025
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC LDD

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

Onderzoeksportaal

ID

NL-009168