

# Veiligheid, tolerabiliteit en immunogeniciteit van intradermale injectie van mRNA SARSCoV-2 vaccin in patiënten met Fibrodysplasia Ossificans Progressiva

Gepubliceerd: 10-03-2023 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518686-10-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het beschrijven en onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van de intradermale toediening van twee fractionele doses...

|                             |                                                             |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                             |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                                             |
| <b>Type aandoening</b>      | Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                       |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON53330

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

IVY

### Aandoening

- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal
- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal

### Synoniemen aandoening

Fibrodysplasia ossificans progressiva, FOP

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Vrije Universiteit Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** Beurs verkregen van FOP patientenvereniging

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Fibrodysplasia ossificans progressiva, heterotopische ossificatie, SARS-CoV-2, Vaccination

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

- Aard, frequentie en ernst van lokale reacties. Gevraagde bijwerkingen zijn onder meer: pijn, roodheid en zwelling op de injectieplaats en pijn en zwelling in de regionale lymfeklieren
- Aard, frequentie en ernst van systemische voorvallen. Gevraagde bijwerkingen zijn onder meer: flare-ups, koorts, vermoeidheid, hoofdpijn, koude rillingen, braken, diarree, nieuwe of verergerde spierpijn en nieuwe of verergerde gewrichtspijn.
- Gebruik van corticosteroïden, koortswerende middelen en pijnstillers

### Secundaire uitkomstmaten

- SARS-CoV 2 WT neutraliserende antilichaamtiter op dag 1 en dag 43
- SARS-CoV-2-spike-eiwitspecifieke binding IgG-niveau op dag 1 en dag 43
- B-cel- en T-celreacties op dag 1 en dag 43

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met FOP hebben een verhoogd risico op dodelijke SARS-CoV-2-infectie vanwege hun beperkte longfunctie, maar kunnen de goedgekeurde intramusculaire

vaccinatie niet krijgen. Intramusculaire vaccinatie zal waarschijnlijk een flare-up en daaropvolgende heterotopie ossificatie (HO) veroorzaken. De huidige behandelingsrichtlijnen bevelen ook aan om alle intramusculaire (IM) vaccinaties te vermijden en adviseren om indien mogelijk te vaccineren door middel van subcutane vaccinatie. De data over de verdraagbaarheid, veiligheid en immunogeniciteit van vaccins bij FOP is echter beperkt. Lanchoney et al. rapporteerden dat IM-injectie van difterie-pertussis-tetanus (DPT)-vaccins flare-ups en daaropvolgende HO veroorzaakte bij 27% van de kinderen met FOP. Kou et al. volgden FOP patiënten die reguliere mRNA COVID-19-vaccinatie hadden gekregen en meldden dat 1 op de 12 patiënten een opflakking en daaropvolgende HO na IM-vaccinatie ervoer.

Normaal gesproken worden vaccins in de spier toegediend. De huid (dermis) bevat echter een veel hogere dichtheid van antigeenpresenterende dendritische cellen dan spieren. Het lymfestelsel van de huid is uitgebreid georganiseerd in verschillende plexussystemen, wat helpt bij het efficiënt transporteren van vaccinantigeen en antigeenpresenterende dendritische cellen naar de regionale lymfeklieren. Een fractionele vaccindosis die rechtstreeks in de papillaire dermis wordt ingebracht (intradermale toediening, ID) kan even effectief zijn als de intramusculaire toediening van de volledige standaarddosis om een beschermende immuunrespons te bereiken. Dit principe is al aangetoond voor vaccins tegen hondsdolheid, gele koorts, geïnactiveerde polio en seizoensgriep. Op dit moment voert een onderzoeksgroep van het LUMC de IDSCOVA-trial uit, waarbij de verdraagbaarheid, veiligheid en immunogeniciteit van intradermale mRNA SARS-CoV-2-vaccinatie wordt vergeleken met standaard intramusculaire vaccinatie.

In preklinische onderzoeken is aangetoond dat de intradermale route een zeer effectieve manier is voor toediening van mRNA-vaccins. Op dit moment voert een onderzoeksgroep van het LUMC de IDSCOVA-trial uit, waarbij de verdraagbaarheid, veiligheid en immunogeniciteit van intradermale mRNA SARS-CoV-2-vaccinatie wordt geëvalueerd in vergelijking met standaard intramusculaire vaccinatie bij gezonde volwassenen. Resultaten in een preprint laten zien dat 20µg ID een voldoende antilichaamrespons opwekte bij alle proefpersonen met significant minder systemische bijwerkingen zoals koorts, spierpijn, gewrichtspijn en hoofdpijn. Als de intradermale route ook een veilige en effectieve vaccinatieroute is bij patiënten met FOP, zou dit een voorkeursalternatief zijn voor intramusculaire vaccinatie bij patiënten met FOP.

Heden is omicron de dominante variant in Nederland. Vanwege beperkte beschikbaarheid van m-1273 en onvoldoende dekking tegen de omicron variant is besloten om in de IVY studie patiënten te vaccineren met 3/3 µg Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 vaccin intradermaal.

## **Doel van het onderzoek**

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518686-10-00 raadpleeg het CTIS

register voor de actuele gegevens.

Het beschrijven en onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van de intradermale toediening van twee fractionele doses van 3/3 µg Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 vaccin bij patiënten met Fibrodysplasia Ossificans Progressiva.

Om de immunogeniciteit van patiënten met FOP te vergelijken na intradermale toediening van twee fractionele doses van 3/3 µg Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 vaccin. Primaire eindpunt is het optreden van adverse events met als secundaire eindpunten SARS-CoV 2-neutraliserend antilichaam, SARS-CoV-2-spike-eiwitspecifieke bindende IgG- en IgA-antilichaamniveaus en RBD-specifieke IgG-antilichaamniveaus met metingen bij alle deelnemers op D0, D29 en D57.

## **Onderzoeksopzet**

Prospectieve interventie cohort studie (details, zie protocol)

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Deelnemers worden intradermaal gevaccineerd met 3/3 µg Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 vaccin, gevolgd door een tweede dosis op dag 28

## **Inschatting van belasting en risico**

FOP patiënten hebben een verhoogd risico op ernstig verloop van een SARS-CoV-2 infectie door (ernstig) verminderde longfunctie, maar kunnen wegens het risico op het ontstaan van heterotope ossificatie meestal niet intramusculair gevaccineerd worden. Eerder onderzoek toonde aan dat intradermale COVID19 vaccinatie veilig en effectief is bij gezonde vrijwilligers. Als dit ook bij FOP patiënten zo blijkt te zijn, kan deze kwetsbare populatie beschermd worden tegen een ernstige ziekte. Dit rechtvaardigt het potentieel risico op meer uitgesproken lokale bijwerkingen van intradermale injectie en venapunctie.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117  
Amsterdam 1081HV

NL

## Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117  
Amsterdam 1081HV  
NL

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Om in aanmerking te komen voor deelname aan dit onderzoek, moet een proefpersoon aan alle volgende criteria voldoen:

- Fibrodysplasia ossificans progressiva zoals bepaald door bevestiging van een oorzakelijke genetische mutatie in het ACVR1-gen zoals eerder beschreven (1).
- 18 jaar of ouder
- Deelnemers die bereid en in staat zijn om alle geplande bezoeken, vaccinatietests en andere studieprocedures na te leven
- In staat om persoonlijk ondertekende toestemming te geven zoals beschreven in bijlage 1, inclusief naleving van de vereisten en beperkingen vermeld in de ICD en het protocol

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Voorgeschiedenis van ernstige bijwerking geassocieerd met een vaccin en/of ernstige allergische reactie (bijv. anafylaxie) op een onderdeel van de onderzoeksinterventie(s).
- Ontvangst van medicijnen die bedoeld zijn om SARS-CoV-2-infectie te voorkomen.
- Huidige klinische klachten die passen bij een SARS-CoV-2-infectie (drie of meer van de volgende klachten: hoofdpijn, reukverlies, keelpijn, heesheid, hoesten, pijn op de borst, kortademigheid, vermoeidheid, diarree, koorts).
- SARS-CoV-2 vaccinatie 6 maanden voor deelname.
- Immunosuppressieve personen met bekende of vermoede immunodeficiëntie, zoals bepaald door de geschiedenis.
- Personen met een voorgeschiedenis van auto-immuunziekte of een actieve auto-immuunziekte die therapeutische interventie vereist.
- Positieve, EMA goedgekeurde, SARS-CoV-2 'laterale flow test' bij de screening vóór ontvangst van de eerste vaccindosis.
- Ontvangst van een ander niet-studievaccin binnen 28 dagen, vóór de eerste studiedosis.
- Verwachte ontvangst van een ander niet-studievaccin binnen 28 dagen, na toediening van de laatste studiedosis.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                 |                         |
|-----------------|-------------------------|
| Fase onderzoek: | 2                       |
| Type:           | Interventie onderzoek   |
| Blinding:       | Open / niet geblindeerd |
| Controle:       | Geen controle groep     |
| Doel:           | Preventie               |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestart       |
| (Verwachte) startdatum: | 28-07-2023            |
| Aantal proefpersonen:   | 10                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|           |                                          |
|-----------|------------------------------------------|
| Soort:    | Geneesmiddel                             |
| Merknaam: | Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 vaccin |

## Ethische beoordeling

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 10-03-2023         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 19-06-2023         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 24-07-2023         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 25-07-2023         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |

## 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                     |
|----------|------------------------|
| CTIS     | CTIS2024-518686-10-00  |
| EudraCT  | EUCTR2022-000692-39-NL |
| CCMO     | NL83562.018.22         |