PROMISE
Preparing for RSV Immunisation and Surveillance in Europe

innovative medicines initiative

101034339 – PROMISE

Preparing for RSV Immunisation and Surveillance in Europe

WP3 –Clinical validation studies

D3.3 Full institutional review board (IRB) approval

Lead contributor	J.G. Wildenbeest (2 – UMCU)
	j.g.wildenbeest@umcutrecht.nl
Other contributors	L. Bont (2 - UMCU)
	J. Aerssens (19 – JNPV)
Reviewers	Terho Heikkinen (9 – TUCH); Sanie Sesay (17 – SP); Lies Kriek (11 – ReSVinet)

Document history

Version	Date	Description
V0.1	11/01/2022	First Draft
V0.2	19/01/2022	Comments
V0.3	26/01/2022	Draft
V1.0	31/01/2022	Final Version

Reproduction of this document or part of this document without PROMISE consortium permission is forbidden. Any use of any part must acknowledge the PROMISE consortium as “This project has received funding from the Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking under grant agreement 101034339. This Joint Undertaking receives support from the European Union’s Horizon 2020 research and innovation programme and EFPIA”. This document is shared within the PROMISE Consortium and is in line with the general communication guidelines described in the PROMISE Consortium Agreement.

efpia

Table of contents

Table of contents....2
Definitions....3
Abbreviations....4
Abstract....5
1. Introduction....6
2. Methods....7
3. Results....8
4. Conclusion and next steps....9
ANNEXES....10
ANNEX I. IRB approval letter....10

© Copyright 2022 PROMISE Consortium

Definitions

- **Participants** of the PROMISE Consortium are referred to herein according to the following acronyms:
    1. **UEDIN**. The University of Edinburgh (United Kingdom)
    2. **UMCU**. Universitair Medisch Centrum Utrecht (Netherlands)
    3. **UA**. Universiteit Antwerpen (Belgium)
    4. **Imperial**. Imperial College of Science, Technology and Medicine (United Kingdom)
    5. **UOXF**. The Chancellor, Masters and Scholars of the University of Oxford (United Kingdom)
    6. **THL**. Terveyden Ja Hyvinvoinnin Laitos (Finland)
    7. **RIVM**. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (Netherlands)
    8. **NIVEL**. Stichting Nedelands Instituut voor Onderzoek van de Gezondheidzorg (Netherlands)
    9. **TUCH**. Varsinais-Suomen Sairaanhoitopiirin Kuntayhtymä (Finland)
    10. **TEAMIT**. TEAM IT Research, S.L. (Spain)
    11. **ReSViNET**. Stichting Resvinet (Netherlands)
    12. **SSI**. Statens Serum Institut (Denmark)
    13. **SERGAS**. Servizo Galego de Saúde (Spain)
    14. **PENTA**. Fondazione PENTA - For the treatment and care of children with HIV and related diseases - ONLUS (Italy)
    15. **FISABIO**. Fundación para el Fomento de la Investigación Sanitaria y Biomédica de la Comunitat Valenciana (Spain)
    16. **MLU**. Martin-Luther-Universitaet Halle-Wittenberg (Germany)
    17. **SP**. Sanofi Pasteur, S.A. (France)
    18. **GSK**. GlaxoSmithKline Biologicals, S.A. (Belgium)
    19. **JANSSEN**. Janssen Pharmaceutica, N.V (Belgium)
    20. **Novavax**. Novavax Inc. (United States)
    21. **Pfizer**. Pfizer Limited (United Kingdom)
    22. **AZ**. AstraZeneca AB (Sweden)
- **Grant Agreement**. (including its annexes and any amendments) The agreement signed between the beneficiaries of the action and the IMI2 JU for the undertaking of the PROMISE project (Grant Agreement No. 101034339).
- **Project**. The sum of all activities carried out in the framework of the Grant Agreement.
- **Work plan**. Schedule of tasks, deliverables, efforts, dates and responsibilities corresponding to the work to be carried out, as specified in Annex I to the Grant Agreement.
- **Consortium**. The PROMISE Consortium, comprising the above-mentioned participants.
- **Consortium Agreement**. The agreement concluded amongst PROMISE participants for the implementation of the Grant Agreement. The agreement shall not affect the parties' obligations to the Community and/or to one another arising from the Grant Agreement.

© Copyright 2022 PROMISE Consortium

Abbreviations

Acronym / Abbreviation	Meaning
UMC Utrecht	University Medical Center Utrecht
WP	Work Package
IRB	Institutional Review Board

© Copyright 2022 PROMISE Consortium

Abstract

The infant case-control validation study has been designed in close collaboration with Work Package (WP) 4 partners. This monocenter study will take place at UMC Utrecht. The protocol and additional documentation have been approved by the UMC Utrecht Institutional Review Board.

© Copyright 2022 PROMISE Consortium

1. Introduction

In the PROMISE infant case-control validation study we will validate the biomarkers identified from the RESCEU infant case-control study. This study maintains a similar design to the RESCEU infant case-control study. We will prospectively collect biological samples and clinical information from 160 previously healthy infants (<1 year of age) sub-divided into the following groups:

- Hospitalized, ventilated infants with RSV infection (N=40)
- Hospitalized, non-ventilated infants with RSV infection (N=40)
- Medically attended, non-hospitalized, infants with RSV infection (N=40)
- Healthy infants without respiratory tract infection (N=40)

© Copyright 2022 PROMISE Consortium

2. Methods

The case-control validation study will take place at UMC Utrecht (monocenter) and will provide biological samples for the PROMISE biobank (for analysis in Work Package (WP) 3 and WP4) with the aim to validate biomarkers of severe disease and of sequelae in infants after RSV infection identified in the RESCEU case-control study. Hospitalized cases will be categorized according to the requirement for ventilation (40 ventilated and 40 non-ventilated infants) and will be drawn from previously healthy infants hospitalized with an RSV infection. Controls (n=40) will be RSV-positive, previously healthy infants who do not require hospital admission. In addition, 40 healthy control infants without a respiratory tract infection will be recruited from infants who will undergo minimally invasive elective surgery procedures which are not considered to have an effect on the general health of the infant. Blood, stool, buccal, urine and nasopharyngeal samples will be obtained from all infants at presentation and for RSV-positive infants also in convalescence 6-8 weeks later. Families will be followed up with yearly questionnaires until the end of the study to document the long-term sequelae of RSV infection in the first year of life.

© Copyright 2022 PROMISE Consortium

3. Results

The protocol and additional documentation of the infant case-control validation study has been prepared in close collaboration with WP4 partners and submitted to the UMC Utrecht Institutional Review Board (IRB) at an early stage to allow enough time for recruitment of eligible children and taking into account the changes in RSV seasonality due to the COVID-19 pandemic and non-pharmaceutical interventions.

The UMCU Utrecht IRB has reviewed and approved the study on 16 September 2021 (IRB no. NL78337.041.21/ 21-486/D). Submitted documents (protocol, patient information sheet and consent form, case report forms and questionnaires) are available on the PROMISE Sharepoint.

© Copyright 2022 PROMISE Consortium

4. Conclusion and next steps

Full IRB approval has been obtained and recruitment of eligible infants has started.

© Copyright 2022 PROMISE Consortium

ANNEXES

ANNEX I. IRB approval letter

© Copyright 2022 PROMISE Consortium

metc.Utrecht

UMC Utrecht
Divisie Kinderen
Afdeling Infectieziekten en immunologie
t.a.v. dr. J.G. Wildenbeest
Per e-mail: j.g.wildenbeest@umcutrecht.nl

Kenmerk	MvdL/avd/21/500933
Datum	16 september 2021
Betreft	Besluit WMO positief onderzoeksdossier NL78337.041.21 versie 1; METC-protocolnummer 21-486/D

Medisch Ethische Toetsingscommissie

Contact:
Afdeling Toetsing Onderzoek

Tel 088-7556376
(ma t/m do, 13:00-16:00uur)
info@metcutrecht.nl

Geachte mevrouw Wildenbeest,

De Medisch Ethische Toetsingscommissie Utrecht heeft zich, op grond van artikel 2, tweede lid, sub a van de Wet medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO), beraden over het onderzoeksdossier met METC nummer 21/486, getiteld "Preparing for RSV Immunisation and Surveillance in Europe: Biomarker Infant study", met als verrichter UMC Utrecht te Utrecht.

Besluit
De commissie oordeelt positief over het onderzoek. De commissie heeft de beoordeling van uw studie afgerond d.d. 07 september 2021. Zie bijlage 2 voor de samenstelling van de commissie.

De commissie oordeelt positief over de uitvoering van het onderzoek in:
- Universitair Medisch Centrum Utrecht te Utrecht (hoofdonderzoeker J.G. Wildenbeest)

Documenten
Het oordeel is gebaseerd op de documenten die in bijlage 1 zijn vermeld.

Overwegingen
De METC Utrecht stelde naar aanleiding van deze toetsing enkele vragen. De vragen zijn door de onderzoeker voldoende beantwoord.
De commissie is van oordeel dat aan de voorwaarden in artikel 3 van de WMO is voldaan. Zij kwam tot haar besluit mede gelet op artikel 4 eerste lid en artikel 5 van de WMO.

Bezoekadres:
Heidelberglaan 100
3584 CX Utrecht

Postadres:
Huispostnummer D01.343
Kamernummer C01.314
Postbus 85500
3508 GA Utrecht

www.metcutrecht.nl

UMC Utrecht

Prinses Máxima Centrum kinderoncologie

De commissie heeft de in bijlage 1 (sectie I2) vermelde Onderzoeksverklaring(en) en/of Verklaring(en) Geschiktheid Onderzoeksinstelling bekeken. Zij heeft geconstateerd dat is voldaan aan de voorwaarden in artikel 3, onderdeel e en j, van de WMO.

De commissie is van oordeel dat het onderzoeksprotocol in een toestemmingsprocedure voorziet die overeenstemt met artikel 6, eerste lid, van de WMO.

De commissie is van mening dat is voldaan aan de voorwaarden in artikel 6, vijfde t/m negende lid, van de WMO. De proefpersonen (en/of degenen die mede/in hun plaats bevoegd zijn tot het geven van toestemming voor deelname aan het onderzoek) worden op gepaste, volledige en begrijpelijke wijze schriftelijk over het onderzoek geïnformeerd.

Verzekeringen
De commissie is van oordeel dat de plicht tot het afsluiten van een WMO-proefpersonenverzekering vervalt op grond van artikel 7, vijfde lid, van de WMO. Gezien het type onderzoek lopen de deelnemende proefpersonen volgens de commissie hooguit verwaarloosbare risico's.

De commissie heeft geconstateerd dat een aansprakelijkheidsverzekering is afgesloten zoals bepaald in artikel 7, negende lid, van de WMO.

Voorwaarden en verplichtingen
Tenslotte wijst de METC Utrecht u op de voorwaarden en verplichtingen die in bijlage 3 zijn vermeld.

De METC Utrecht wijst u erop dat de uitvoering van het onderzoek niet eerder gestart mag worden dan nadat daartoe toestemming van de raad van bestuur of directie van de instelling is verkregen.

Beroepsprocedure
Tegen dit besluit kan een belanghebbende op grond van artikel 23 van de WMO binnen zes weken na de dag waarop het besluit is bekend gemaakt, administratief beroep instellen bij de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO). Het beroepschrift dient u te adresseren aan CCMO, Postbus 16302, 2500 BH Den Haag.

The Medical Research Ethics Committee Utrecht (METC Utrecht) confirms that it has reviewed the study in accordance with the Dutch Medical Research Involving Human Subjects Act (WMO) and other applicable Dutch and European regulations. Based on the requirements of the WMO, the METC Utrecht hereby issues an approval of the above mentioned study.

Hoogachtend,
Namens de METC Utrecht,

Dr. G. van Thiel
Voorzitter kamer D.

Aangezien voor deze brief geen wettelijke verplichting tot ondertekening geldt, wordt deze brief zonder handtekening verzonden.

Bijlage(n)	Bijlage 1 – Documenten Bijlage 2 – Samenstelling METC Utrecht Bijlage 3 – Voorwaarden en verplichtingen
Kopie	- CCMO (via ToetsingOnline) - Centrale Biobank UMC Utrecht t.a.v. Manager Biobank, per e-mail: biobank@umcutrecht.nl

Bijlage 1

Onderwerp	Datum ontvangst
A1. Aanbiedingsbrief dd 11-7-2021	12-07-21
A1. Reactiebrief dd 30-8-2021	30-08-21
B1. ABR-formulier versie 1 dd 11-7-2021	12-07-21
B2. Registratieformulier deelbiobank versie 1 dd 8-7-2021	12-07-21
C1. Onderzoeksprotocol NL78337.041.21 version 1.1 dd 6-8-2021	30-08-21
C1. Onderzoeksprotocol NL78337.041.21 version 1.1 dd 6-8-2021 TC	30-08-21
E1-E2 PROMISE Cases proefpersoneninformatie versie 1.1 dd 6-8-2021	30-08-21
E1-E2 PROMISE Cases proefpersoneninformatie versie 1.1 dd 6-8-2021 TC	30-08-21
E1-E2. PROMISE gezonde controles proefpersoneninformatie versie 1.1 6-8-2021	30-08-21
E1-E2. PROMISE gezonde controles proefpersoneninformatie versie 1.1 6-8-2021 TC	30-08-21
F1. PROMISE 1 jaarsvragenlijst versie 1 dd 23-6-2021	12-07-21
F1. PROMISE 2 jaarsvragenlijst versie 1 dd 23-6-2021	12-07-21
F1. PROMISE 3 jaarsvragenlijst versie 1 dd 23-6-2021	12-07-21
F1. PROMISE Baseline CRF versie 1 dd 23-06-2021	12-07-21
F1. PROMISE Baseline vragenlijst versie 1 dd 23-06-2021	12-07-21
F2. PROMISE Dagboekje versie 1 dd 23-6-2021	12-07-21
H1. CV onafhankelijk arts B. Arets dd 8-10-2020	12-07-21
H2. CV coord. onderzoeker L.J. Bont dd 5-2-2020	12-07-21
H2. CV hoofdonderzoeker J.G. Wildenbeest dd 2-12-2019	12-07-21
K1. Afspraak Centrale Biobank UMC Utrecht dd 02-07-2021 met briefkenmerk AS/CBB/2021_00263	12-07-21
K1. Intentieverklaring CDL2021-102 PROMISE dd 6-7-2021	12-07-21
K3. Grant Agreement-101034339-PRomISE dd 19-5-2021	30-08-21
K3. PROMISE_Consortium Agreement_Execution_VFinal dd 27-4-2021	12-07-21
K6. PROMISE-monitorplan verwaarloosbaar risico versie 1 dd 16-06-2021	12-07-21

Bijlage 2

Samenstelling Medisch Ethische Toetsingscommissie Utrecht
De volgende leden waren betrokken bij de beoordeling door de METC Utrecht:

Naam	WMO discipline	Beroep
Drs. M. Bakker	Proefpersonenlid	Proefpersonenlid
Dr. A. Beishuizen	(Kinder)arts	Kinderoncoloog
Mr. M.R.D. Crijns	Jurist	Jurist
Dr. K.J. van Erpecum	Arts	MDL arts
Dr. S.G. Geuze	Overige	Neuropsycholoog
Dr. K.R. Jongsma (schriftelijk)	Ethicus	Ethicus, Assistant Professor
Dr. T. Mudrikova	Arts	Internist
Dr. E.J.H. Mulder	Overige	Bioloog
Dr. M.G. Slieker	(Kinder)arts	Kindercardioloog
Dr. N.P.A. Zuithoff	Methodoloog	Statisticus

Het Dagelijks Bestuur van de METC is door de commissie gemandateerd voor de afhandeling van de reactie en amendementen.

Bijlage 3

Voorwaarden en verplichtingen

- **geen bezwaar bevoegde instantie** *[alleen bij geneesmiddelenonderzoek]*:
  er kan pas met het onderzoek worden gestart, wanneer eveneens geen bezwaar wordt gemaakt binnen de voorgeschreven termijn door de bevoegde instantie;
- **geldigheid oordeel**:
  het positieve oordeel verliest zijn geldigheid als de inclusie van de eerste proefpersoon niet heeft plaatsgevonden binnen twee jaar nadat dit besluit is genomen;
- **Getekend contract:**
  Indien voor deze studie een contract is afgesloten: een getekend exemplaar van de goedgekeurde versie van het onderzoekscontract dient voor aanvang van het onderzoek ter kennisgeving ingediend te worden bij de toetsingscommissie. Graag verklaren bij indiening dat de tekst ongewijzigd is. Een ongewijzigde versie wordt door de commissie voor kennisgeving aangenomen. Indien het getekende contract gewijzigd is, dan graag aangeven op welke punten. In dat laatste geval zal het versienummer zijn aangepast. Als de wijziging de 2 METC aspecten betreft (voortijdig einde en openbaarmaking), dan is een nader besluit van de METC nodig.
- **amendementen**:
  amendementen dienen ter beoordeling aan de METC te worden voorgelegd;
- **startdatum onderzoek**:
  de METC dient op de hoogte te worden gesteld van de definitieve startdatum van het onderzoek. Dat is de datum waarop de inclusie van de eerste proefpersoon in Nederland heeft plaatsgevonden;
- **voortgangsrapportage**:
  één jaar na datum oordeel, en ieder jaar daaropvolgend, dient de METC op de hoogte te worden gebracht van de voortgang van de studie middels het formulier 'Voortgangsrapportage';
- **geldigheid verzekering**:
  in het geval het verzekeringscertificaat tijdens de voortgang van het onderzoek zijn geldigheid verliest, dient aan de METC tijdig een afschrift van een nieuw geldig certificaat te worden toegestuurd;
- **melding SAE's**
  SAE's dienen door de verrichter aan de METC gemeld te worden, tenzij anders uit het protocol blijkt;
- **melding SUSAR's en jaarlijkse veiligheidsrapportage** *[alleen bij geneesmiddelenonderzoek]*:
  SUSAR's en jaarlijkse veiligheidsrapportage dienen aan de METC gemeld te worden.
- **advies DSMB** *[alleen indien een DSMB is ingesteld]*
  indien een advies van de DSMB niet volledig wordt opgevolgd, dient de METC het advies met toelichting over het niet (volledig) opvolgen van het advies te ontvangen en toestemming te geven voor voortzetting van het onderzoek;
- **melding opschorting**:

opschorting van het onderzoek dient, met redenen omkleed, onmiddellijk te worden gemeld aan de METC.

- **melding (voortijdige) beëindiging**:
  de datum van beëindiging van het onderzoek dient te worden gemeld aan de METC binnen 56 dagen (90 dagen bij geneesmiddelen onderzoek). Voortijdig einde dient met redenen omkleed te worden, Tevens moet u hierbij het formulier "Melding beëindiging studie" volledig ingevuld insturen naar de METC.
- **eindrapportage**:
  de METC dient binnen een jaar na afloop van de studie op de hoogte te worden gebracht van de resultaten van het onderzoek middels een eindrapport met de belangrijkste conclusies uit de studie en / of een publicatie.

Termijnen en overige uitleg ten aanzien van de indiening van de verschillende documenten aan de METC vindt u op de website van de CCMO: www.ccmo.nl.