

Een gerandomiseerde, gedeeltelijk dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 1b-studie om de farmacokinetiek, veiligheid en verdraagbaarheid van meerdere doses van oraal toegediende JNJ53718678 te evalueren bij zuigelingen en peuters die in het ziekenhuis werden opgenomen met RSV-infectie

Gepubliceerd: 16-06-2016 Laatste bijgewerkt: 25-03-2025

Primaire doelstellingen De primaire doelstellingen zijn, bij kinderen die opgenomen zijn met RSV-infectie, de evaluatie van: • de farmacokinetiek van JNJ-53718678 na meerdere orale doses; • de veiligheid en verdraagbaarheid van JNJ-53718678 wanneer...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43180

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

JNJ53718678 bij zuigelingen met RSV-infectie in het ziekenhuis

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

luchtwegeninfectie, Respiratoir syncytiaal virus infectie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen Science Ireland UC

Overige ondersteuning: Janssen Science

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Infectie, RSV, Ziekenhuis, Zuigelingen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire eindpunten zijn:

- de farmacokinetische parameters van JNJ-53718678;
- de veiligheid/verdraagbaarheidsgegevens waaronder, maar niet beperkt

tot, bijwerkingen, lichamelijke onderzoeken, vitale functies, ECG's en

klinische laboratoriumresultaten.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten zijn:

- de RSV virale lading zoals gemeten met qRT-PCR in neusuitstrijkjes worden

gebruikt om het volgende te bepalen;

-AUC van RSV virale lading in de tijd;

-virale lading na verloop van tijd, piek virale lading, en tijd tot piek

virale lading;

-een deel van de patiënten die ondetecteerbaarheid van het virus

bereiken tussen de eerste toediening van onderzoeksgeneesmiddel en dag 28.

- eindpunten klinisch verloop RSV, waaronder:

- verblijfsduur in het ziekenhuis van opname tot ontslag;
- noodzaak en duur van de behoefte aan extra zuurstof (type en duur [u]);
- noodzaak en duur van het verblijf op de intensieve zorg;
- noodzaak en duur van de niet-invasieve beademingsondersteuning (bv. continue positiegedrukbeademing [CPAP]);
- aantal uren tot verzadiging > 92% van de lucht in de ruimte;
- noodzaak en duur van endotracheale mechanische beademing;
- evolutie van de ademhalingsfrequentie, SpO2 en lichaamstemperatuur;
- evolutie van RSV-symptomen zoals beoordeeld door de COA van de arts;
- hoeveelheid van voedselinname, hydratatie, en i.v.-voeding

•Verkennde eindpunten zijn:

- evolutie van RSV-symptomen zoals beoordeeld door de COA van de ouder/zorgverlener;
- relatie tussen de verschillende farmacokinetische parameters en het klinische verloop van RSV en antivirale eindpunten;
- impact van het virale genotype op de antivirale respons;
- sequentieanalyse van het RSV F-gen vóór de behandeling (bij baseline), tijdens de behandeling, en na de behandeling, voor zover van toepassing;
- aanwezigheid van co-infecties bij de screening en achteraf ontdekt.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het Respiratory Syncytial Virus (RSV) wordt beschouwd als het belangrijkste virus dat acute lage luchtweginfectie (lower respiratory tract infection, LRTI) veroorzaakt en is een belangrijke oorzaak van ziekenhuisopnames en overlijden van jonge kinderen wereldwijd. Zuigelingen die prematuur geboren zijn of dichtbij het RSV seizoen en/of lijden aan bronchopulmonary dysplasia of congenital heart disease lopen het grootste risico om een ernstige, acute LRTI te ontwikkelen. Ook resulteert de RSV infectie in een substantieel aantal ziektegevallen en overlijdens bij ouderen en volwassenen met onderliggende chronische ziektes, onderliggende afwijkingen in het afweersysteem of onderdrukt afweersysteem.

Ondanks de grote medische en economische belasting, zijn behandelingsopties voor RSV gerelateerde bronchiolitis en longontsteking beperkt: profylactische behandeling met passieve immunisatie met het gehumaniseerde monoclonal antilichaam Palivizumab, behandeling met Ribavirine en ondersteunende behandeling zoals zuurstof en mechanische ventilatie zijn beschikbaar. Er is een on vervulde medische behoefte profylactische (vóór en na blootstelling) en therapeutische behandeling bij zowel kinderen als volwassenen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

De primaire doelstellingen zijn, bij kinderen die opgenomen zijn met RSV-infectie, de evaluatie van:

- de farmacokinetiek van JNJ-53718678 na meerdere orale doses;
- de veiligheid en verdraagbaarheid van JNJ-53718678 wanneer toegediend gedurende 7 dagen.

Secundaire doelstellingen

De secundaire doelstellingen zijn, bij kinderen die opgenomen zijn met RSV-infectie, de evaluatie van:

- de impact van JNJ-53718678 bij toediening gedurende 7 dagen op het klinische verloop van de RSV-infectie, beoordeeld door de arts;
- de antivirale activiteit van JNJ-53718678 bij toediening gedurende 7 dagen.

Verkennde doelstellingen

De verkennde doelstellingen zijn, bij kinderen die opgenomen zijn met RSV-infectie, de evaluatie van:

- de verhouding tussen de farmacokinetiek en de farmacodynamiek na herhaalde orale toediening van JNJ-53718678 gedurende 7 dagen;
- de evolutie van de virale resistentie onder de behandeling met JNJ-53718678;
- de impact van het virale genotype op de antivirale respons;
- de impact van JNJ-53718678 bij toediening gedurende 7 dagen op het klinische verloop van RSV tijdens en na ziekenhuisopname, zoals beoordeeld door de ouder(s)/verzorger(s) van de patiënt in de elektronische klinische uitkomstbeoordelingen (COA) tot het einde van de follow-up.

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblinde en placebogecontroleerde (behalve voor het 1e cohort in elke leeftijdsgroep die open-label is), gerandomiseerde, multicentrische fase 1b-studie met meervoudige oplopende dosis bij kinderen die in het ziekenhuis zijn opgenomen met RSV-infectie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Afhankelijk van het toegewezen doseringsschema krijgen de patiënten een orale dosering eenmaal daags (qd) of tweemaal daags (bid), gedurende 7 dagen (dag 1 - dag 7). De toediening moet elke dag op ongeveer hetzelfde moment(en) plaatsvinden. Elk cohort uit deel 1 zal uit 5 patiënten bestaan (4 patiënten die JNJ 53718678 krijgen en 1 patiënt die placebo krijgt), met uitzondering van het eerste cohort van elke leeftijdsgroep dat slechts 4 patiënten zal tellen (4 patiënten die JNJ 53718678 krijgen). Daardoor zal elke leeftijdsgroep minimaal 12 en maximaal 20 patiënten bevatten die een behandeling met JNJ 53718678 krijgen, en minimaal 2 en maximaal 4 patiënten die een placebo krijgen, afhankelijk van het aantal cohorten per leeftijdsgroep. Werving voor Cohort f (deel 2 van het onderzoek) kan starten zodra de laatste cohort van deel 1 voor die respectievelijke leeftijdsgroep tot dag 7 is afgerond. Nadat de DRC de veiligheid / tolerantie gegevens en volledige farmacokinetische gegevens voor de geselecteerd doseringsschema heeft beoordeeld zal de DRC aangeven wanneer er met het cohort f gestart kan worden in de respectievelijke leeftijdsgroep. In deel 2 van de studie (cohort f) zullen minimaal 18 en maximaal 24 deelnemers worden toegevoegd. De leeftijd in deze groep is tussen de 1 en 24 maanden. Tweederde van deze deelnemers ontvangen JNJ 53718678 en eenderde van deze deelnemers ontvangen placebo. Dosis en doseringsbeleid worden indien nodig bepaald en aangepast op basis van de review van de op dat moment beschikbare veiligheids/ tolerantie en pharmacokinetische data. (in zowel de afgeronde en huidige leeftijdsgroepen/ cohorten)

Inschatting van belasting en risico

De proefpersonen krijgen gedurende 7 dagen JNJ-53718678 of placebo toegediend. Verder worden er neusuitstrijkjes en bloed afgenomen (maximaal 5 keer). De eerste twee nachten moet de proefpersoon in het ziekenhuis blijven. Daarna volgen er bezoeken op dag 7, 14, en 28. Deze bezoeken duren ongeveer 2 uur.

Een recente studie wijst uit dat kinderen die worden opgenomen in het ziekenhuis, vrijwel altijd tenminste 2 nachten opgenomen zijn en vaak langer. Er is dus geen extra belasting betreffende de ziekenhuisopname. De totaal te verzamelen bloedvolume wordt in overeenstemming geacht met de algemeen aanvaardbare richtlijnen voor het verzamelen van bloedmonsters voor deze leeftijdsgroepen. Voor elke farmacokinetische monster is 30 microliter bloed nodig. De hoeveelheid bloed voor de safety samples hangt af van de lokale praktijk (bijv. hiel of vinger prikken versus veneus monster), maar lokale sites worden aangemoedigd om het volume zoveel mogelijk te begrenzen. De maximale hoeveelheid bloed afname bij elke patiënt voor studie-specifieke

doeleinden zal niet meer bedragen dan 3 ml / kg lichaamsgewicht tijdens de duur van de studie.

De andere monsterafname (neusuitstrijkje) wordt zo minimaal mogelijk gehouden om de belasting laag te houden.

Er zijn geen specifieke veiligheidissues geconstateerd op basis van beschikbare klinische data.

Contactpersonen

Publiek

Janssen Science Ireland UC

Eastgate Village, Little Island, CO Cork 1
Cork 0000 Eastgate
IE

Wetenschappelijk

Janssen Science Ireland UC

Eastgate Village, Little Island, CO Cork 1
Cork 0000 Eastgate
IE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen

(Inclusiecriteria)

1. Iedere wettelijke vertegenwoordiger van de proefpersoon (ie ouder(s)/wettelijke voogd/begeleider) moet een ICF tekenen dat aangeeft dat hij of zij het doel en vereiste procedures van de studie begrijpt, en hun kind willen laten meedoen aan de studie en bereid zijn om hun kind de eerste drie dagen wanneer het geneesmiddel wordt toegediend in het ziekenhuis te laten verblijven (ook als dit niet klinisch nodig is) en bereid zijn om te houden aan de verplichtingen en beperkingen die vermeld staan in het protocol (zie sectie 4.3) en studie procedures.
2. Proefpersoon moet zich in het ziekenhuis gemeld hebben op verdenking van RSV infectie binnen 72 uur voor het finaliseren van de screening (ie, randomisatie).
3. Proefpersoon is in het ziekenhuis opgenomen met een RSV infectie.
4. Proefpersoon is een jongen of meisje dat ouder is dan 1 maand en jonger dan 24 maanden op de dag van randomisatie.
5. Proefpersoon is gediagnostiseerd met een RSV infectie dat is vastgesteld d.m.v een polymerasekettingreactie (PCR)-gebaseerde test die bij voorkeur lokaal beschikbaar is. Opmerking: de sponsor moet geraadpleegd worden voor goedkeuring van de test mocht er geen op PCR gebaseerde test lokaal beschikbaar zijn bij de onderzoekssetting.
6. Proefpersoon moet geboren zijn na een normaal verlopen zwangerschap (≥ 37 weken en 0 dagen).
7. Met uitzondering van de RSV gerelateerde ziekte, moet de proefpersoon in goede gezondheid zijn zonder enige relevante medische aandoening, gebaseerd op een medisch onderzoek. De medische evaluatie moet afwezigheid van enig klinisch relevante afwijking laten zien en omvat een lichamelijk onderzoek, huidonderzoek, medische historie, vitale functies, ECG en bloed-, biochemie, bloedstolling resultaten en hematologie testen die bij de screening worden afgenomen. Wanneer er afwijkingen zijn, mag de proefpersoon alleen deelnemen wanneer de arts-onderzoeker van oordeel is dat afwijkingen niet klinisch relevant zijn. Deze vaststelling moet in het brondocument van de proefpersoon genoteerd worden en door de arts-onderzoeker geïnitieerd zijn. Opmerking: Standaard zorg procedures die binnen 72 uur voor finalisering van de screening (ie randomisatie) zijn afgenomen mogen gebruikt worden om studiegeschiktheid van de proefpersoon vast te stellen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Proefpersoon is voor de toelating in eerste instantie opgenomen op de intensive care en/of afhankelijk van invasieve endotracheale mechanische ventilatie.
2. De proefpersoon heeft een ziektegeschiedenis of een op RSV lijkende ziekte dat volgens de mening van de arts-onderzoeker voor verwarring kan zorgen betreffende de resultaten van de studie of een risico vormen bij het toedienen van het product aan de proefpersoon of het kan de protocol specifieke beoordelingen beperken, voorkomen of verwarren. Dit kan (maar niet uitsluitend) betrekking hebben op bacteriëmie, basale afwijkingen, orgaanstoornis of

ernstige co-morbiditeit.

Opmerking: het gebruik van intraveneuze vloeistoffen is geen exclusie criteria zolang de arts onderzoeker oordeelt dat het maagdarm stelsel goed functioneert (in staat om medicatie of voedsel tot zich te nemen).

3. Proefpersonen die een grote operatie hebben gehad binnen 28 dagen voor randomisatie of een grote operatie op de planning hebben staan gedurende de loop van het onderzoek.

4. Proefpersoon heeft grote aangeboren afwijkingen (AV shunt) of cytogenetische stoornissen (bijv. het syndroom van Down).

Opmerking: Open ductus arteriosus en open foramen ovale worden niet beschouwd als grote afwijkingen.

5. Proefpersoon is bekend met immunodeficiency, bijv. HIV infectie.

6. Proefpersoon is bekend met hepatitis B of C.

7. Proefpersoon is bekend met allergieën, overgevoeligheid of intolerantie met JNJ-53718678 of aanverwante producten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2016
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2015-002003-28-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02593851
CCMO	NL57881.000.16

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 30-11-2018

Samenvatting resultaten

Trial never started

Datum eerste publicatie onderzoek

23-05-2018

URL result

URL

Type

int

Naam

M2.2 Samenvatting voor de leek

URL

Internal documents

File