

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 2b-onderzoek voor het beoordelen van de antivirale activiteit, klinische uitkomsten, veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van kuren met oraal toegediende ALS-008176 bij volwassen proefpersonen gehospitaliseerd met respiratoir syncytieel virus

Gepubliceerd: 13-09-2016 Laatste bijgewerkt: 31-12-2024

Primair doel Voor Deel 1: De primaire doelstelling bestaat uit de karakterisering van de farmacokinetiek (PK) en de bevestiging van het populatie-PK-model (popPK) afgeleid van gezonde vrijwilligers bij gehospitaliseerde volwassenen die besmet zijn...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Virale infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47223

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

64041575RSV2003 studie

Aandoening

- Virale infectieziekten

- Luchtweginfecties

Synoniemen aandoening

Respiratoir syncytieel virus (RSV), virus infectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: Janssen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: - Fase 2b, - JNJ-64041575, - lumicitabine, - Respiratoir syncytieel virus (RSV)

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Primaire uitkomstmaat

Voor Deel 1:

De primaire uitkomstmaat is de PK van ALS-008112 en ALS-008144 (en andere metabolieten, indien van toepassing) in het plasma

Voor Deel 2:

De primaire uitkomstmaat is de oppervlakte onder de curve (AUC) voor RSV RNA viruslast (gemeten a.d.h.v qRT-PCR in de stalen van neusuitstrijkjes van de middelste neusschelp) van net vóór de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel (baseline) tot dag 7.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten voor Deel 1 en Deel 2 zijn:

2 - Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 2b-onderzoek voor het ... 3-05-2025

- * Veiligheid/verdraagbaarheid met inbegrip van bijwerkingen (AE*s),
 lichamelijke onderzoeken, vitale tekenen, elektrocardiogrammen (ECG's) en
 klinische laboratoriumresultaten.
- * Uitkomstmaten voor het klinische verloop van RSV:
- * De duur van het ziekenhuisverblijf vanaf de opname tot het ontslag en vanaf
 de initiatie van de onderzoeksbehandeling tot het ontslag.
- * De duur van het ziekenhuisverblijf vanaf de opname tot aan gereedheid voor
 ontslag en vanaf de initiatie van de onderzoeksbehandeling tot aan gereedheid
 voor ontslag, waarbij gereedheid voor ontslag wordt gedefinieerd door de
 arts-onderzoeker.
- * De noodzaak en duur van een verblijf op Intensieve Zorgen (IZ).
- * De noodzaak en duur van supplementaire zuurstof (ongeacht de gebruikte
 methode).
- * Het aantal uur tot perifere zuurstofsaturatie (SpO₂) * 93% bij kamerlucht bij
 proefpersonen die geen supplementaire zuurstof kregen voorafgaand aan de start
 van respiratoire symptomen.
- * Terugkeer van ademhalingsfrequentie, SpO₂ en lichaamstemperatuur tot het
 niveau van vóór de RSV-ziekte.
- * De noodzaak en duur van niet-invasieve beademing (bv. continuous positive
 airway pressure (CPAP)) en/of invasieve beademing (bv.
 endotracheale-mechanische beademing of mechanische beademing via tracheostomie).
- * De tijd tot terugkeer tot de functionele status van vóór de RSV (Katz-schaal
 voor ADL).
- * De noodzaak van hydratatie en voeding via een intraveneuze

katheter/nasogastrische buis.

* De tijd tot klinische stabiliteit gedefinieerd als het tijdstip waarop aan elk van volgende criteria is voldaan:

o normalisatie van de zuurstofconcentratie in bloed (terugkeer naar baseline; a.d.h.v. pulsoximetrie) zonder noodzaak van supplementaire zuurstof voorbij de baseline

o normalisatie van de orale voeding

o normalisatie van de ademhalingsfrequentie

o normalisatie van het hartritme

* Verbetering op de ordinale schaal.

* Mortaliteit ongeacht de oorzaak.

* De viruslast van RSV RNA zoals gemeten a.d.h.v. qRT-PCR van de stalen van neusuitstrijkjes van de middelste neusschelp zal worden gebruikt om volgende zaken te bepalen:

* De viruslast doorheen de tijd.

* De maximale viruslast, tijd tot maximale viruslast, snelheid van afname van de viruslast en de tijd tot RSV RNA niet langer detecteerbaar is.

* De proportie proefpersonen met niet-detecteerbare viruslast bij elk tijdstip.

* De RSV-RNA-viruslast (AUC) onmiddellijk voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel (baseline) tot dag 7 (secundair voor alleen deel 1).

* De AUC voor RSV RNA viruslast van onmiddellijk vóór de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel (baseline) tot dag 10 en tot dag 14.

* De RSV-RNA-viruslast (AUC) bij proefpersonen toegewezen aan een langere doseringsduur, indien de doseringsduur wordt verhoogd door de onafhankelijke

commissie voor het monitoren van gegevens (Independent Data Monitoring Committee * IDMC), van baseline tot 1 dag na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel (alleen deel 2).

- * Sequentieveranderingen (na baseline) in het RSV polymerase L-gen en in andere regionen (enkel indien geen mutaties zijn waargenomen in het L-gen) van het RSV-genoom in vergelijking met de sequenties bij de baseline.

- * Populatie-afgeleide PK-parameters voor ALS-008112.

Exploratieve uitkomstmaten

De exploratieve uitkomstmaten voor deel 1 en deel 2 zijn:

- * De hoeveelheid:

- * supplementaire zuurstof boven het niveau vóór de RSV-ziekte (ongeacht de gebruikte methode) vanaf initiatie van de onderzoeksbehandeling t.e.m. dag 7

OPMERKING: Indien de doseringsduur door de IDMC wordt verhoogd tot 10 dagen, zal de extra zuurstof boven het pre-RSV-ziekeniveau worden gemeten vanaf de aanvang van de behandeling tot 1 dag na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel

- * zuurstof toegediend d.m.v. niet-invasieve beademing (bv. continuous positive airway pressure (CPAP)) en/of invasieve beademing (bv. endotracheale-mechanische beademing of mechanische beademing via tracheostomie)

- * proefpersonen (proportie) die antibiotica zijn begonnen te gebruiken na de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel

- * Ziektestatus en aanwezigheid van complicaties die zijn begonnen na initiatie van de behandeling:

- * bacteriële superinfecties gemeld als AE's (bv. pneumonie, acute otitis media, sinusitis, bronchitis, bacteriëmie)
- * exacerbaties van onderliggende longziekte (bv. astma, chronisch obstructief longlijden)
- * cardiovasculaire en cerebrovasculaire incidenten (bv. myocardinfarct, exacerbatie congestief hartfalen, aritmie, beroerte)
- * Respiratoir falen.
- * Clostridium difficile-gerelateerde diarree
- * Andere RSV-gerelateerde complicaties.
- * Duur en ernst van tekenen en symptomen van RSV-infectie zoals beoordeeld a.d.h.v de RI-PRO-vragenlijst ('respiratory infection patient-reported outcome', door de patiënt gemelde uitkomst bij respiratoire infectie) en aanvullende vragen over de gezondheid en het functioneren ingevuld door de proefpersoon in de eCOA.
- * HRQoL beoordeeld a.d.h.v de EuroQoL 5 dimensies- 5 level versie (EQ-5D-5L) ingevuld door de proefpersoon in de eCOA.
- * Heropname in het ziekenhuis om respiratoire redenen in de periode t.e.m. het follow-upbezoek van dag 28.
- * De aanwending van gezondheidszorgmiddelen.
- * De RSV-RNA-viruslast (AUC), zoals gemeten met behulp van een qRT-PCR-test van neusuitstrijkjes van de middelste neusschelp en endotracheale monsters bij geïntubeerde proefpersonen.
- * De RSV RNA viruslast (AUC) zoals gemeten a.d.h.v. de qRT-PCR van endotracheale stalen bij geïntubeerde proefpersonen.

* De longfunctie gemeten a.d.h.v. de DLCO en spirometrie.

* Viruslast van RSV-infectie zoals gemeten a.d.h.v. een kwantitatieve viruskweek (plaque assay).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

ALS-008176 (ook gekend als JNJ-64041575 of lumicitabine) is een 3*,5*-bisisobutyraat prodrug die vlot metaboliseert tot de cytidinenucleosideanaloog polymerase inhibitor ALS-008112. Daaropvolgend wordt ALS-008112 binnenin cellen efficiënt omgezet in zijn nucleoside trifosfaat (NTP) ALS-008136. Deze NTP is een selectieve inhibitor van de activiteit van respiratoir syncytieel virus (RSV) ribonucleïnezuur (RNA)-afhankelijke RNA-polymerase en werkt middels een klassiek mechanisme van ketenterminatie. ALS-008144, de uridineanaloogmetaboliet van ALS-008112, is de inactieve belangrijkste metaboliet opgemerkt in de systemische circulatie.

Voor deel 1 is er geen formele hypothese gespecificeerd. Deel 1 is bedoeld om de PK in de lagedosisgroep van 750 mg LD/250 mg MD ALS-008176 te karakteriseren en het popPK-model afgeleid van gezonde vrijwilligers te bevestigen bij met RSV besmette gehospitaliseerde proefpersonen. Bovendien zullen de veiligheid en verdraagbaarheid van dit schema worden onderzocht alvorens over te gaan tot deel 2 van het onderzoek dat de hoge dosisgroep van 1.000 mg LD/500 mg MD ALS-008176 omvat.

Voor deel 2, de primaire hypothese is dat er een positieve dosis-responsrelatie is van actieve behandeling op de gemiddelde AUC voor de RSV RNA viruslast, waarbij de gemiddelde AUC bij ten minste één van de actieve behandelingen lager is dan de gemiddelde AUC bij placebo.

Doel van het onderzoek

Primair doel

Voor Deel 1:

De primaire doelstelling bestaat uit de karakterisering van de farmacokinetiek (PK) en de bevestiging van het populatie-PK-model (popPK) afgeleid van gezonde vrijwilligers bij gehospitaliseerde volwassenen die besmet zijn met RSV.

Voor Deel 2:

De primaire doelstelling is om bij gehospitaliseerde volwassenen die geïnfecteerd zijn met RSV, de dosis-responsrelatie te bepalen van meerdere kuren lumicitabine voor de antivirale activiteit op basis van nasale shedding

van RSV aan de hand van de kwantitatieve reverse transcriptase-polymerasekettingreactie assay (qRT-PCR).

Secundaire doelstellingen

De secundaire doelstellingen van deel 1 en deel 2 bestaan erin het volgende te bepalen bij volwassenen die gehospitaliseerd zijn met een RSV-infectie:

- * De veiligheid en verdraagzaamheid van lumicitabine
- * De impact van lumicitabine op het klinisch verloop van RSV-infectie, zoals:
 - De duur van de ziekenhuisopname.
 - De duur van supplementaire zuurstof.
 - Evolutie van algemene dagelijkse levensverrichtingen (ADL) beoordeeld a.d.h.v. Katz-schaal.
 - De tijd tot klinische stabiliteit.
 - Verbetering op de ordinale schaal.
 - Sterftecijfer en complicaties.
- * De antivirale activiteit gebaseerd op nasale uitscheiding van RSV met behulp van een qRT-PCR-test (secundair voor alleen deel 1) en de tijd tot stoppen van nasale shedding van RSV.
- * De impact van ALS-008176 op het ontstaan van resistente virusstammen van RSV.
- * De farmacokinetiek (PK) van ALS-008112 en ALS-008144 (en andere metabolieten, indien van toepassing) in plasma.
- * De relatie tussen de PK en de farmacodynamiek (PD; antivirale activiteit, klinische symptomen en een selectie veiligheidsparameters) na eenmalige (oplaaddosis [loading dose, LD]) en herhaalde orale toediening (onderhoudsdosis [maintenance dose, MD]) van ALS-008176.

Exploratieve doelstellingen

De exploratieve doelstellingen van deel 1 en deel 2 bestaan erin het volgende te beoordelen bij gehospitaliseerde volwassenen die geïnfecteerd zijn met een RSV-infectie:

- * De relatie tussen virale kinetiek en klinische uitkomst, inclusief de relatie tussen RSV RNA viruslast en:
 - * zuurstofsupplementatie
 - * hospitalisatieduur
 - * Katz ADL score
 - * klinische stabiliteit
- * De impact van het virale subtype en genotype bij de baseline op de antivirale activiteit.
- * Het optreden van complicaties na initiatie van de behandeling.
- * De impact van lumicitabine op het klinische verloop van RSV tijdens en na de hospitalisatie zoals beoordeeld door de proefpersoon in de elektronische beoordeling van klinische uitkomst (eCOA, electronic Clinical Outcome Assessment) a.d.h.v. verschillende beoordelingsschalen.
- * De impact van RSV en de behandeling ervan op de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) zoals beoordeeld door de proefpersoon in de eCOA.
- * De relatie tussen de Katz ADL score en de antwoorden van de proefpersoon op

de eCOA.

- * De aanwending van gezondheidszorgmiddelen bij de behandeling van proefpersonen.
- * De vergelijking van de RSV-RNA-viruslast gemeten in neusuitstrijkjes van de middelste neusschelp en endotracheale monsters van geïntubeerde proefpersonen.
- * De vergelijking van de RSV RNA viruslasten gemeten in neusuitstrijkjes en in endotracheaal aspiraat van geïntubeerde proefpersonen.
- * Het verkennen van de evolutie van de diffusiecapaciteit voor koolmonoxide (DLCO) en spirometrie bij proefpersonen gehospitaliseerd met een RSV-infectie. Daarnaast kan de impact van lumicitabine op de viruslast van de infectie geëvalueerd worden a.d.h.v een kwantitatieve kweek van RSV (plaque assay) bij een bepaald aantal proefpersonen en stalen (neusuitstrijkjes van de middelste neusschelp [indien niet-geïntubeerd] of neusuitstrijkjes van de middelste neusschelp en endotracheale monsters [indien geïntubeerd]) naar keuze van de opdrachtgever.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentrisch onderzoek met parallelle groepen voor bepaling van de dosis van lumicitabine bij gehospitaliseerde volwassenen van *18 jaar (of de wettelijke leeftijd van meerderjarigheid in het rechtsgebied waarin de studie plaatsvindt) die besmet zijn met RSV. Het onderzoek zal worden uitgevoerd in 2 delen.

Deel 1

Een doelgroep van ongeveer 24 proefpersonen met een maximum van 36 proefpersonen zal in een 1:2-verhouding worden gerandomiseerd voor schema A of B:

- * schema A (placebo): één LD (dosis 1), gevolgd door 9 MD*s (doses 2-10) van bijpassend placebo, tweemaal daags toegediend;
- * schema B (lage dosis lumicitabine): één 750 mg LD (dosis 1), gevolgd door negen 250 mg MD*s (doses 2-10) van ALS-008176, tweemaal daags toegediend. De IDMC zal de veiligheids- en PK-gegevens beoordelen volgens het IDMC-charter nadat ongeveer 12 proefpersonen de behandeling hebben afgerond. Wanneer ongeveer 24 proefpersonen het follow-upbezoek van dag 14 hebben afgelegd, zal een ongeblindeerde primaire analyse worden uitgevoerd door de opdrachtgever, ter beoordeling door de IDMC. Verdere inschrijving in dit deel van het onderzoek tot 36 proefpersonen is mogelijk terwijl de gegevens worden geanalyseerd. Van zodra alle gegevens voor deel 1 verzameld zijn en de database afgesloten is, kan de opdrachtgever een ongeblindeerde, secundaire analyse op de volledige dataset van deel 1 uitvoeren, om de klinische ontwikkeling te ondersteunen.

Deel 2

Een doelpopulatie van ongeveer 90 proefpersonen * 18 jaar oud (of de wettelijke leeftijd van meerderjarigheid in het rechtsgebied waarin de studie plaatsvindt)

die gehospitaliseerd zijn met RSV, zullen in dit onderzoek willekeurig worden toegewezen waarbij per behandelingskuur 30 proefpersonen zijn gepland.

De proefpersonen zullen in een verhouding 1:1:1 gerandomiseerd worden naar behandelingskuur A, B of C:

- * Behandelingskuur A (placebo): één enkele LD (dosis 1) gevolgd door 9 MD*s (dosis 2 t.e.m. 10) overeenstemmende placebo, tweemaal daags toegediend.
- * Behandelingskuur B (lage-dosis lumicitabine): één enkele LD van 750 mg (dosis 1) gevolgd door negen MD*s van 250 mg (dosis 2 t.e.m. 10) lumicitabine, tweemaal daags toegediend.
- * Behandelingskuur C (hoge-dosis lumicitabine): één enkele LD van 1.000 mg (dosis 1) gevolgd door negen MD*s van 500 mg (dosis 2 t.e.m. 10) ALS-008176, tweemaal daags toegediend.

Elk deel van het onderzoek wordt uitgevoerd in 3 fasen: een screeningfase, een behandelingsfase van dag 1 t.e.m. dag 5/6 (afhankelijk van het tijdstip van de LD) en een follow-upfase voor een totaal van 28 dagen na de randomisatie. De proefpersonen zullen beoordelingen ondergaan op dag 7, dag 10, dag 14 en dag 28. Afhankelijk van de ontslagdatum, zullen de beoordelingen ofwel tijdens de hospitalisatie of tijdens ambulante bezoeken worden uitgevoerd. Voor gehospitaliseerde proefpersonen worden bijkomende beoordelingen gedaan volgens het schema van Tijdstippen en gebeurtenissen. De deelname van een proefpersoon zal ongeveer 28 dagen duren, de screeningperiode niet inbegrepen.

Farmacokinetische beoordelingen zullen worden uitgevoerd aan de hand van een popPK-model. Intensieve PK-bemonstering in deel 1 van deze studie zal worden gebruikt ter bijwerking en bevestiging van het popPK-model dat werd ontwikkeld op basis van gegevens van gezonde vrijwilligers. Op basis van de PK-gegevens van gehospitaliseerde volwassen proefpersonen die besmet zijn met RSV van deel 1 van dit onderzoek werd de PK-bemonstering voor deel 2 geoptimaliseerd en het popPK-model kan zo nodig verder worden gewijzigd of aangepast.

Er worden voor dit onderzoek een niet-geblindeerde IDMC aangesteld en een sponsorcommissie. Voor deel 1 zal de IDMC de veiligheids- en PK-gegevens beoordelen zoals hierboven beschreven werd. Op basis van de beoordelingen van de PK-, werkzaamheids- en veiligheidsgegevens, kunnen in deel 2 wijzigingen in de toewijzing aan de behandelingsgroepen, aanpassingen van het doseringsschema of een toename van de doseringsduur tot en met 10 dagen geïmplementeerd worden. In deel 2 zijn maximaal 2 tussentijdse analyses gepland voor beoordeling van de primaire uitkomstmaat op vroege superioriteit en futiliteit. De eerste formele tussentijdse analyse wordt gedaan wanneer er ten minste 45 proefpersonen de behandeling hebben afgerond zodat er voldoende data beschikbaar zijn voor een tussentijdse evaluatie, bij voorkeur aan het eind van een RSV-seizoen voor een hemisfeer. Indien wordt geoordeeld dat het onderzoek onvoldoende onderscheidingsvermogen heeft, kan er een vergroting van de steekproefgrootte tot maximaal 180 proefpersonen worden voorgesteld.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel 1: De proefpersonen zullen in een 1:2-verhouding worden gerandomiseerd voor schema A of B: > schema A (placebo): één LD (dosis 1), gevolgd door 9 MD>s (doses 2-10) van bijpassend placebo, tweemaal daags toegediend; > schema B (lage dosis lumicitabine): één 750 mg LD (dosis 1), gevolgd door negen 250 mg MD>s (doses 2-10) van ALS-008176, tweemaal daags toegediend. Deel 2: De proefpersonen zullen in een verhouding 1:1:1 gerandomiseerd worden naar behandelingskuur A, B of C: - Behandelingskuur A (placebo): één enkele LD (dosis 1) gevolgd door 9 MD>s (dosis 2 t.e.m. 10) overeenstemmende placebo, tweemaal daags toegediend. - Behandelingskuur B (lage-dosis lumicitabine): één enkele LD van 750 mg (dosis 1) gevolgd door negen MD>s van 250 mg (dosis 2 t.e.m. 10) ALS-008176, tweemaal daags toegediend. - Behandelingskuur C (hoge-dosis lumicitabine): één enkele LD van 1.000 mg (dosis 1) gevolgd door negen MD>s van 500 mg (dosis 2 t.e.m. 10) ALS-008176, tweemaal daags toegediend. Het onderzoek wordt uitgevoerd in 3 fasen: een screeningfase, een behandelingsfase van dag 1 t.e.m. dag 5/6 (afhankelijk van het tijdstip van de LD) en een follow-upfase voor een totaal van 28 dagen na de randomisatie. De proefpersonen zullen beoordelingen ondergaan op dag 7, dag 10, dag 14 en dag 28. Afhankelijk van de ontslagdatum, zullen de beoordelingen ofwel tijdens de hospitalisatie of tijdens ambulante bezoeken worden uitgevoerd. Voor gehospitaliseerde proefpersonen worden bijkomende beoordelingen gedaan volgens het schema van Tijdstippen en gebeurtenissen De deelname van een proefpersoon zal ongeveer 28 dagen duren, de screeningperiode niet inbegrepen. Het onderzoeksgeneesmiddel lumicitabine wordt verstrekt als tabletten voor orale toediening. De toediening van het onderzoeksgeneesmiddel dient zo snel mogelijk te beginnen, maar niet meer dan 4 uur na de randomisatie, teneinde de samenstelling maximaal de kans te geven virusrepletie te inhiberen en mogelijk betere uitkomsten te verkrijgen. De proefpersonen zullen een enkele >laaddosis> krijgen, gevolgd door 9 onderhoudsdosissen, 2x per dag op de dagen 1 tot en met 5/6 (minstens 8u tussen 2 dosissen en maximaal 2 per kalenderdag) . De proefpersonen zullen de studiemedicatie krijgen in een verhouding 1:1:1 van de onderstaande behandelingskuren A, B of C:

Inschatting van belasting en risico

Nevenwerkingen standaard zorg, nevenwerkingen ALS-008176, nevenwerkingen van de testen, onbekende risico's

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Graaf Engelbertlaan 75
Breda 4837 DS

NL

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Graaf Engelbertlaan 75
Breda 4837 DS
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannen of vrouwen *18 jaar oud of de wettelijke leeftijd van meerderjarigheid in het rechtsgebied waarin de studie plaatsvindt, hetgeen wordt bepaald ten tijde van de randomisatie.;2. Opgenomen in het ziekenhuis (of op een afdeling voor spoedeisende hulp voorafgaand aan ziekenhuisopname) ten tijde van de randomisatie en ontslag binnen 24 uur na randomisatie is onwaarschijnlijk. ;3. Gediagnosticeerd met een RSV-infectie op basis van een op PCR gebaseerde test met of zonder een gelijktijdige infectie met een ander respiratoir pathogeen (bijv. influenza, humaan metapneumovirus of een bacterie).

OPMERKING: in gevallen waarin een commerciële op PCR gebaseerde test niet op de locatie beschikbaar is, dient de opdrachtgever te worden geraadpleegd voor overeenstemming over de test die dan moet worden gebruikt. ;4. Heeft een acute respiratoire aandoening met klachten en symptomen die overeenkomen met een virale infectie (bijv. koorts, hoest, neusverstopping, loopneus, keelpijn, spierpijn, futloosheid, kortademigheid of piepende ademhaling) en die *5 dagen voorafgaand aan het verwachte tijdstip van randomisatie is begonnen.;OPMERKING: Het maakt niet uit hoe de virale infectie zich manifesteert zolang de onderzoeker van mening is dat een infectie met RSV heeft geleid tot de verschijnselen van de aandoening. Hierbij kan worden gedacht aan aandoeningen zoals:

* Een virale bovenste- of ondersteluchtweginfectie (bijv. *griepachtige aandoening*)

- * Longontsteking
- * Respiratoire distress
- * Astma-aanval
- * Exacerbatie van chronisch obstructieve longziekte (COPD);5. Met uitzondering van de ziekte vanwege RSV, medisch stabiel op basis van de resultaten van de anamnese, het lichamelijk onderzoek, vitale functies en 12-afleidingen-ECG tijdens de screening. Als er afwijkingen zijn, moeten die overeenkomen met de ziekte waarover het gaat in de onderzoeksgroep en/of met de RSV infectie. Deze vaststelling moet worden vastgelegd in de brondocumenten van de patiënt en worden geparafeerd door de onderzoeker.;6. Medisch stabiel op basis van de resultaten van klinische laboratoriumtests tijdens de screening. Als de resultaten van klinisch-chemisch (in serum), hematologisch of urineonderzoek buiten de normaalwaarden liggen, mag de patiënt alleen in het onderzoek worden opgenomen als de afwijkingen of de afwijkingen van de normaalwaarden geen onaanvaardbaar risico vormen voor de patiënt, niet klinisch significant zijn of passend en aanvaardbaar zijn voor de onderzoeksgroep. Deze vaststelling moet worden vastgelegd in de brondocumenten van de patiënt en worden geparafeerd door de onderzoeker. Een eenmalige herhaling van het laboratoriumonderzoek is toegestaan met betrekking tot de vraag of een patiënt in aanmerking komt voor het onderzoek.;7. De patiënt (of een wettelijk aanvaardbare vertegenwoordiger) moet een toestemmingsformulier ondertekenen, waarmee hij of zij aangeeft het doel van het onderzoek en de benodigde onderzoeksactiviteiten te begrijpen en te willen deelnemen aan het onderzoek.;8. Bij een vrouw moet bij de screening de urine test op bèta-humaan choriongonadotrofine negatief zijn.;9. Het gebruik van anticonceptiemiddelen door vrouwen dient in overeenstemming te zijn met de lokale voorschriften met betrekking tot het gebruik van anticonceptiemethoden voor vrouwen die deelnemen aan een klinisch onderzoek. ;Voor randomisatie, een vrouw moet ofwel:
 - a. Niet zwanger kunnen worden, wat gedefinieerd wordt als:
 - * Postmenopauzaal: een postmenopauzale status wordt gedefinieerd als >45 jaar en als 12 opeenvolgende maanden geen menstruatie bij afwezigheid van een andere medische oorzaak, OF
 - * Permanent steriel: methoden voor permanente sterilisatie zijn hysterectomie, bilaterale salpingectomie, methoden voor bilaterale blokkering/afbinding/afklemming van de eileiders (zonder hersteloperatie) en bilaterale ovariëctomie;b. Indien een vrouw zwanger kan worden en, als zij heteroseksueel actief is:
 - * Zeer betrouwbare methode van anticonceptie gebruiken (percentage mislukkingen <1%jaar bij consistent en correct gebruik)

Voorbeelden van zeer betrouwbare anticonceptie methoden zijn:

 - methoden die niet afhankelijk zijn van de gebruiker:
 - implanteerbare progesteron hormoon anticonceptie die geassocieerd is met inhibitie van de ovulatie; spiraal; intra-uterine systeem dat hormonen vrijgeeft, partner die vasectomie heeft ondergaan, seksuele abstinentie.;
 - methoden die afhankelijk zijn van de gebruiker:
 - gecombineerde (oestrogeen en progesteron) hormonale anticonceptie die geassocieerd is met inhibitie van de ovulatie: oraal, intra-vaginaal en transdermaal. hormonale (progesteron) anticonceptie die geassocieerd is met inhibitie van de ovulatie: oraal en injecteerbaar.
 - * Akkoord gaan om een zeer betrouwbare en effectieve methode te gebruiken tijdens de studie en tot minstens 44 dagen na de laatste inname van het onderzoeksgeneesmiddel.

Notitie: Indien de mogelijkheid om zwanger te worden veranderd na de start van de studie of het risico op zwangerschap veranderd (bv. een vrouw die niet heteroseksueel actief is actief

wordt), moet een vrouw een zeer betrouwbare anticonceptie methode, zoals beschreven in de inclusie criteria, gebruiken.;10. Het gebruik van anticonceptiemiddelen door mannen dient in overeenstemming te zijn met de lokale voorschriften met betrekking tot het gebruik van anticonceptiemethoden voor mannen die deelnemen aan een klinisch onderzoek.

Een man moet ermee instemmen om tijdens het onderzoek en tot het einde van relevante systemische blootstelling en tot minimaal 1 spermatogenesecyclus (gedefinieerd als ongeveer 104 dagen) na toediening van de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel:

- * Als anticonceptie een barrièremethode (bijv. een condoom met zaaddodend(e) schuim/gel/film/crème/vaginale zepil) te gebruiken indien hij seksuele omgang heeft met een vrouw die zwanger kan worden

- * Een condoom te gebruiken indien hij seksuele omgang heeft met een vrouw die zwanger is

- * Geen sperma te doneren;11. Vrouwelijke partners van mannen zijn operatief gesteriliseerd, postmenopauzaal (minimaal 1 jaar geen menstruatie) of moeten, als ze zwanger kunnen worden, ermee instemmen tijdens het onderzoek en tot 104 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel een zeer betrouwbaar anticonceptiemiddel te gebruiken (percentage mislukkingen <1%jaar bij consistent en correct gebruik).;12. Een vrouw moet ermee instemmen om tijdens het onderzoek en tot minstens 44 dagen na toediening van de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel geen eicellen (rijpe eicellen, oöcyten) te doneren.;13. De patiënt moet bereid en in staat zijn om zich te houden aan de verboden en beperkingen die in dit protocol zijn gespecificeerd.;14. Een patiënt moet minstens *50 kg wegen, bij screening.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten met een levensverwachting van maximaal 48 uur.;2. Patiënten die 6 weken voorafgaand aan de randomisatie een grote abdominale of thoracale operatie hebben ondergaan.;3. Patiënten die volgens de onderzoeker in de afgelopen 12 maanden immunogecompromitteerd zijn geweest, hetzij vanwege een onderliggende medische aandoening (bijv. een maligniteit of erfelijke aandoening), hetzij vanwege een medische behandeling (bijv. geneesmiddelen die verschillen van corticosteroïden om COPD of astma exacerbaties te behandelen, chemotherapie, bestraling, stamceltransplantatie of orgaantransplantatie).;4. Patiënten die bekend zijn met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) of chronische virale hepatitis.;5. Patiënten met ALAT *3 keer de bovengrens van normaal (ULN) EN bilirubine *2 x ULN (direct >35%) OF ALAT *5 x ULN bij de screening. ;6. Patiënten die worden behandeld met peritoneale dialyse, hemodialyse of hemofiltratie of met een berekende glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR, berekend volgens de CKD-EPI formule) van <60 ml/min.

$$GFR = 140 * \min(Scr/k, 1) * \max(Scr/k, 1) - 1.209 * 0.993^{Age} * \text{sex} * \text{race}$$

Legende:

Min minimum of Scr/* or 1

Max maximum of Scr/* or 1

Scr serum creatinine measured in mg/dL

* 0.7 for women, 0.9 for men

* -0.329 for women, -0.411 for men

Age measured in years

Sex 1.018 for women, 1 for men

Race 1.159 for black, 1 for white and other;OPMERKING: De veiligheidscommissie (IDMC) kan aanraden om het exclusie criterium van GFR limiet te verlagen naar een GFR <30 ml/min of <15 ml/min/1.73m² als beschikbaar komende farmacokinetische gegevens bij patiënten met een GFR *60 ml/min/1.73m² erop duiden dat de mate van blootstelling aan ALS-008112 in de situatie van matige (d.w.z. GFR *30 to <60 mL/min/1.73m²) of ernstige nierinsufficiëntie (d.w.z. een GFR *15 tot <30 ml/min/1.73m²) naar verwachting aanvaardbaar blijft.;In het geval dat er op een bepaalde locatie de GFR niet volgens de CKD-EPI kan worden bepaald, kan de GFR volgens een andere methode worden bepaald als dat wordt besproken met en goedgekeurd door de opdrachtgever.;7. Bekende allergieën, overgevoeligheid voor of niet verdragen van lumicitabine/ALS-008176 of de hulpstoffen daarvan (zie de brochure voor de onderzoeker).;8. Patiënten die geen neusswab (middelste neusschelp) bij zich willen laten afnemen of met een lichamelijke afwijking waardoor de mogelijkheden om standaard neusmonsters af te nemen worden beperkt.;9. Patiënten bij wie enterale toediening van geneesmiddelen niet mogelijk is of met een bekende aandoening in samenhang met het maag-darmkanaal die volgens de opdrachtgever of onderzoeker waarschijnlijk een belemmering zal vormen voor de absorptie van het geneesmiddel.;10. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.;11. Mannen die tijdens de deelname aan dit onderzoek of binnen 104 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel nageslacht willen verwekken.;12. Patiënten met een in onderdeel 8 vermelde niet toegestane behandeling voorafgaand aan de eerste geplande dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.;13. Patiënten die binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden (de optie waaraan het laatst is voldaan) met een geneesmiddel op recept om een RSV infectie te voorkomen of te behandelen (bijv., ribavirine, IV immunoglobuline, palivizumab), een experimenteel geneesmiddel, een experimenteel vaccin of een invasief experimenteel medisch hulpmiddel zijn behandeld voorafgaand aan de eerste geplande dosis van het onderzoeksgeneesmiddel of die momenteel in een medisch-wetenschappelijk onderzoek zijn opgenomen.;14. Patiënten met een aandoening waarbij deelname volgens de onderzoeker niet in het belang van de patiënt zou zijn (bijv. een gezondheidsrisico) of die de in het protocol aangegeven beoordelingen zou kunnen verhinderen, beperken of vertroebelen.;15. Patiënten die juist voor randomisatie systemische corticosteroïden van een hogere dosis dan 20 mg/dag prednisone of equivalent hebben gebruikt gedurende > 7 opeenvolgende dagen.;16. Patiënten die bij screening 1 of meerdere afwijkingen in het bloedbeeld uit onderstaande lijst vertonen. Als richtlijn wordt hiervoor de Division of Microbiology and Infectious Diseases (DMID) Adult Toxicity tabel gebruikt.

* Hemoglobin <9.5 g/dL

* Platelet count <75,000/mm³

* White blood cell count <1,000/mm³

* Absolute neutrophil count <1,000/mm³;OPMERKING: abnormale waarden in het bloedbeeld die mogelijks kunnen leiden tot exclusie mogen éénmaal hertest worden zonder dat er eerst goedkeuring van de sponsor gevraagd moet worden. Hertesting wordt slechts een keer gedaan binnen het tijdsvenster van de screening periode. Patiënten met een normale waarde bij hertesten mogen geïnccludeerd worden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	01-12-2016
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2016-001653-40-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02935673
CCMO	NL59053.056.16

Resultaten

Einddatum onderzoek:	16-10-2018
Datum resultaten gemeld:	23-01-2020

Datum eerste publicatie onderzoek
01-01-1900