

Een gerandomiseerde, open-label studie waarin de werkzaamheid, veiligheid en tolerabiliteit worden vergeleken van orale toediening van amantadine en ribavirine met oseltamivir versus oseltamivir bij immunologisch verzwakte proefpersonen die zijn besmet met het influenza A-virus

Gepubliceerd: 22-10-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Primair: De antivirale werkzaamheid beoordelen van de combinatietherapie met drie antivirale geneesmiddelen (TCAD) (m.a.w. amantadine en ribavirine gelijktijdig toegediend met oseltamivir) in vergelijking met die van oseltamivir in monotherapie bij...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON32856

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Tripletherapie antivirale middelen influenza in immunodeficiënte patiënten

Aandoening

- Immunodeficiëntiesyndromen
- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

griep, influenza

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: PRA International EDS

Overige ondersteuning: Adamas, Adamas pharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: immunodeficiënte patiënten, influenza A

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het primaire eindpunt is de tijd die verstrijkt tot de 'viral shedding'

(uitscheiding van het virus) verdwenen is, zoals bepaald met qRT-PCR in

nasofaryngeale uitstrijkjes.

Secundaire uitkomstmaten

1. De tijd die verstrijkt totdat de klinische symptomen afnemen, op basis van symptoombevraging.
2. Het aantal proefpersonen dat wordt opgenomen in de studie met lichte tot matig-ernstige influenza en evolueert naar ernstige influenza (definitie uit het protocol) tijdens de gerandomiseerde studiebehandeling.
3. Aantal proefpersonen dat beantwoordt aan de criteria voor 'falen van de klinische behandeling' tijdens de gerandomiseerde behandeling.
4. Aantal proefpersonen dat bevestigde pneumonie ontwikkelt (radiografisch bevestigd met of zonder laboratorium-/microbiologische testing)
5. Aantal proefpersonen dat geen virus uitscheidt (gedefinieerd als minder dan

103 RNA-kopieën per ml aan de hand van qRT-PCR) op dag 6.

6. Aantal proefpersonen dat geen virus uitscheidt (gedefinieerd als minder dan 103 RNA-kopieën per ml aan de hand van qRT-PCR) op dag 10.

7. Aantal proefpersonen met een behandelingsgevoelige influenza A-stam bij baseline, die tijdens de behandeling een resistente stam ontwikkelen, zoals gemeten met behulp van in vitro en/of genotyperingstests.

8. Virale resistentie als een functie van blootstelling aan het geneesmiddel, gemeten met behulp van in vitro en/of genotyperingstests.

9. Virale belasting als een functie van tijd, gemeten met qRT-PCR.

10. Veiligheid en tolerabiliteit (adverse events (AE's), AE's die leiden tot stopzetting van de behandeling en ernstige AE's (SAE's))

11. Overleving

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het gebruik van combinaties van antivirale middelen in niet immunodeficiënte patiënten is onderzocht, met als doelstelling het minimaliseren van het optreden van resistente variaties en additionele of synergistische effecten op de virale replicatie en klinische verbetering te realiseren (Hayden 1996). In een van de studies waarin monotherapie met combinatietherapie werd vergeleken werd een trend gezien van eerder herstel van de symptomen. Daarnaast werd in de arm met monotherapie twee resistente variaties gevonden. (Ison, Gnann et al. 2003).

Combinatietherapie van oseltamivir and rimantadine is in de huidige CDC aanbevelingen <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/index.htm>) opgenomen als een alternatief voor de behandeling van H1N1 en onbekende genotyperingen.

Doel van het onderzoek

Primair: De antivirale werkzaamheid beoordelen van de combinatietherapie met

drie antivirale geneesmiddelen (TCAD) (m.a.w. amantadine en ribavirine gelijktijdig toegediend met oseltamivir) in vergelijking met die van oseltamivir in monotherapie bij immunologisch verzwakte proefpersonen bij wie influenza A werd vastgesteld

Secundair: De klinische werkzaamheid, virale resistentiepatronen, veiligheid en tolerabiliteit onderzoeken van de combinatiebehandeling met drie antivirale geneesmiddelen (TCAD) in vergelijking met die van oseltamivir in monotherapie, oraal toegediend aan immunologisch verzwakte proefpersonen bij wie influenza A werd vastgesteld

Onderzoeksopzet

Immunologisch verzwakte volwassenen bij wie influenza A is gediagnosticeerd en die in aanmerking komen voor deelname aan de studie, zullen worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 in een groep die TCAD-therapie krijgt (amantadine en ribavirine in combinatie met oseltamivir) of een oseltamivir-groep gedurende 10 dagen. De proefpersonen zullen worden opgenomen in de studie op basis van een klinische diagnose van influenza en een positieve gestandaardiseerde 'rapid antigen test' (RAT) op influenza A, die zal worden gekozen door de sponsor en in alle studiecentra zal worden gebruikt.

De proefpersonen kunnen in de studie worden opgenomen met lichte/matig-ernstige of ernstige influenza. Maar de rekrutering van proefpersonen met ernstige influenza (zie criteria hieronder) zal worden beperkt tot 25 % van het totale aantal gerekruteerde proefpersonen; de rekrutering van hiv-positieve proefpersonen wordt beperkt tot 50 % van de totale studiepopulatie. De randomisering zal worden gestratificeerd op basis van de ernst van de influenza en op basis van de hiv-status van de proefpersoon.

Alle virologische onderzoeken zullen gebeuren op basis van nasofaryngeale uitstrijkjes. Er zullen nasofaryngeale uitstrijkjes en bloedmonsters worden genomen voor de evaluatie van werkzaamheid, resistentie en veiligheid op verschillende tijdstippen in de studie. De klinische influenzasymptomen zullen worden geëvalueerd aan de hand van een korte vragenlijst over de symptomen, die door het studiepersoneel zal worden afgenomen bij de proefpersonen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen zullen in een verhouding van 1:1 willekeurig worden ingedeeld in een TCAD-groep of een oseltamivir-groep. Groep 1 - TCAD Amantadine hydrochloride siroop voor orale toediening Dosis voor volwassenen: 75mg om de 8 uur Ribavirine oplossing voor orale toediening Dosis voor volwassenen: 200 mg om de 8 uur Oseltamivir fosfaat suspensie voor orale toediening Dosis voor volwassenen: 50mg om de 8 uur Groep 2 - Comparator Oseltamivir fosfaat suspensie voor orale toediening Dosis voor volwassenen: 50mg om de 8 uur

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor de proefpersoon bestaat hoofdzakelijk uit 9 bezoeken in het ziekenhuis, die per bezoek 30 to 60 minuten in beslag nemen

De risico's bestaan met name uit de mogelijke bijwerkingen van een van de onderzoeksmedicijnen:

* Amantadine

De meest voorkomende bijwerkingen van AMANTADINE, voor zover bekend, zijn:

- Onscherp zicht en/of verwarring;
- Duizeligheid, lichthoofdigheid en een dalende bloeddruk bij het opstaan;
- Stemnings- of mentale veranderingen, opzwellen van handen en voeten, moeilijk kunnen urineren en/of kortademigheid;
- Braken, zwakte, moeilijk kunnen urineren en/of kortademigheid, afgenomen seksuele behoefte.

Het dient opgemerkt te worden dat van amantadine bekend is dat het bij sommige patiënten toevallen heeft veroorzaakt. Dat zijn echter uitzonderingen.

* Ribavirine

De meest voorkomende bijwerkingen van ribavirine (REBETOL), voor zover bekend, zijn:

- Afwijkingen bij foetussen. Dit medicijn kan geboortefwijkingen of doodgeboorte veroorzaken;
- Anemie: dat is een afname van het aantal rode bloedlichaampjes in uw lichaam. Dit is waargenomen bij 10% van de patiënten in klinische onderzoeken die werden behandeld met ribavirine (handelsnaam REBETOL). Dat kan gevaarlijk zijn, vooral als de patiënt hart- of ademhalingsproblemen heeft (pijn in de borst of kortademigheid);
- Andere bekende, minder ernstige, bijwerkingen die optreden bij 1% - 10% (1 op 100 - 1 op 10) van de mensen zijn: hoesten, uitslag en jeuk, netelroos of zwelling, ernstige maagpijn of pijn in de onderrug, bloederige diarree of ontlasting (feces), blauwe plekken, andere bloedingen, vermoeidheid, misselijkheid en verlies van eetlust.

* Oseltamivir

De meest voorkomende bijwerkingen van oseltamivir (TAMIFLU), voor zover bekend, zijn:

- Lichte tot middelmatige misselijkheid en braken;
- Allergische reactie (netelroos, moeilijke ademhaling, zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel) of ernstige uitslag;
- Verhoogde kans op toevallen, verwarring of abnormaal gedrag, vooral als de patiënt griep heeft.

Ook kan de proefpersoon bijwerkingen hebben van sommige onderzoeksprocedures:

- Bloedafname - de naald kan pijn, rode plekken, zwelling en soms ontsteking veroorzaken;
- Wattenstaafjes voor neus en keel - bijwerkingen van deze procedure zijn onder

andere jeuk in de neus en/of keel, tranende ogen, irritatie van de neus, niezen, hoesten en kokhalzen.

Contactpersonen

Publiek

PRA International EDS

Stationsweg 163
9471 GP ZUIDLAREN
Nederland

Wetenschappelijk

PRA International EDS

Stationsweg 163
9471 GP ZUIDLAREN
Nederland

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. Man of vrouw, 1 tot en met 65 jaar oud (een individueel onderzoekscentrum kan beslissen om alleen volwassenen in de studie op te nemen, naargelang de lokale reglementeringen of Europese bepalingen).

2. In staat zijn om geïnformeerde toestemming te geven, of personen voor wie een voogd toestemming kan geven.
3. Immunologisch verzwakt, zoals gedefinieerd door een van de volgende criteria bij opname in de studie:
 - Recente transplantatie van een vast orgaan of hematopoïetische celtransplantatie (HCT) (in de voorbije 2 jaar, alle conditioneringsregimes, allogeen, autoloog of syngene).
 - Chronische GVHD waarvoor systemische immunosuppressie vereist is.
 - Ten minste 2 systemische immunosuppressiva nemen (ongeacht de dosis)
 - Systemische chemotherapie hebben gekregen in de voorbije 3 maanden
 - Hooggedoseerde corticosteroïden nemen: een gemiddelde dagdosis van > 30mg prednisone (of equivalente dosis voor andere corticosteroïden) tijdens de 30 dagen voorafgaand aan opname in de studie.
 - hiv-positief met een CD4+-celconcentratie <500/μl in de loop van de 90 dagen voorafgaand aan opname in de studie.
4. Een klinische diagnose van influenza (licht/matig-ernstig tot ernstig) met aanwezigheid van een of meer van de volgende toestanden:
 - Aanwezigheid van koorts op het ogenblik van de screening van $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$ ($\geq 100,0^{\circ}\text{F}$), oraal gemeten. De vereiste vervalt echter als de patiënt een voorgeschiedenis heeft van koorts in de 24 uur voorafgaand aan de screening en (een) koortsremmend(en) middel(en) kreeg toegediend (inclusief systemische steroïden) in de 24 uur voorafgaand aan de screening
 - Aanwezigheid van ten minste één constitutioneel symptoom (hoofdpijn, myalgie, malaise of fatigue), ongeacht de ernst hiervan.
 - Aanwezigheid van ten minste één respiratoir symptoom (bijv. hoest of keelpijn), ongeacht de ernst hiervan.
 - Andere griepachtige symptomen, waarvoor de arts een influenzatest aanvraagt.Ernstige influenza wordt voor deze studie gedefinieerd als:
 - O₂ saturatie $\leq 92\%$ bij kamerlucht; of
 - Ernstige tachypnoe (ademhalingsritme van ten minste 30 voor proefpersonen vanaf 12 jaar, ademhalingsritme van ten minste 40 voor proefpersonen van 6 tot 12 jaar, ademhalingsritme van ten minste 45 voor kinderen van 3 tot 6 jaar, ademhalingsritme van ten minste 50 voor kinderen van 1-3 jaar); of
 - Nieuw infiltraat op röntgen van de borst (of elk infiltraat indien geen eerdere röntgen van de borst of niet bekend)
5. Positieve sneltest op influenza A (gestandaardiseerd en door de sponsor gekozen).
6. De proefpersonen moeten worden gerandomiseerd ten laatste 5 dagen (120 uur) na het geschatte tijdstip waarop de symptomen verschenen. Opmerking: Het tijdstip waarop de ziekte begon, wordt gedefinieerd als (1) het tijdstip waarop voor het eerst een verhoogde temperatuur werd opgemeten ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ($\geq 100,0^{\circ}\text{F}$)), OF (2) het tijdstip waarop de patiënt ten minste één respiratoir symptoom of ten minste één constitutioneel symptoom ervoer.
7. Vrouwen die zwanger kunnen worden (m.a.w. vrouwen die niet post-menopauzaal zijn, niet chirurgisch zijn gesteriliseerd en seksueel actief zijn met mannen) moeten instemmen met het gebruik van ten minste 2 doeltreffende vormen van anticonceptie vanaf de datum van de geïnformeerde toestemming tot 24 weken na de laatste dosis van de studiemedicatie. Ten minste één van de anticonceptiemethodes moet een barrièremethode zijn.
8. Mannen die niet chirurgisch gesteriliseerd zijn en seksueel actief zijn met vrouwen moeten instemmen met het gebruik van een condoom; bovendien moet hun partner ten minste één

bijkomende, doeltreffende vorm van anticonceptie toepassen vanaf de datum van de geïnformeerde toestemming tot 24 weken na de laatste dosis van de studiemedicatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Kreeg meer dan één (1) dosis antivirale influenzamedicatie toegediend sinds het begin van de influenzasymptomen.
2. In kritieke toestand met aanwezigheid van één of meer van de volgende tekens:
 - Moet worden opgenomen op een afdeling intensieve verzorging (voor iets anders dan respiratoire isolatie)
 - Acuut respiratoir falen waarvoor intubatie/mechanische ventilatie vereist is
 - Tekens van shock, inclusief hypotensie
3. Creatinineklaring lager dan 80 ml/min. (berekend met de Cockcroft-Gault-vergelijking met behulp van serumcreatinine) of, voor kinderen, een GFR van minder dan 80 ml/min./1,73 m² BSA (berekend met Schwartz of andere, op de leeftijd afgestemde formule)
4. Voorgeschiedenis van gastro-intestinale malabsorptie
5. Voorgeschiedenis van genetische hemoglobinopathie (bijv. majeure thalassemie of sikkelcelanemie) of auto-immune hemolytische anemie
6. Voorgeschiedenis van chronische actieve hepatitis C
7. Hemoglobine minder dan 10gm/dl
8. ANC <1.000 cellen/kubieke millimeter
9. Bekende overgevoeligheid voor amantadine, ribavirine of oseltamivir
10. Kreeg amantadine, rimantadine, ribavirine of oseltamivir toegediend om het even voor welke indicatie, in de 30 dagen voorafgaand aan opname in de studie (mag één (1) dosis antivirale influenzamedicatie hebben gehad sinds het begin van de influenzasymptomen)
11. Kreeg een vaccin met levend, verzwakt virus in de 3 weken voorafgaand aan opname in de studie
12. Kreeg stavudine (d4T) of didanosine (ddI) in de 30 dagen voorafgaand aan opname in de studie
13. Vrouwen die zwanger zijn, die zwanger proberen te worden of die borstvoeding geven
14. Mannen van wie de vrouwelijke partner zwanger is
15. Psychiatrische of cognitieve ziekte, inclusief depressie of zelfmoordneigingen, of recreatief drug-/alcoholgebruik, dat de veiligheid en/of compliance van de patiënt in de weg zou kunnen staan
16. Ongecontroleerde epileptische stoornis of epileptische activiteit in de 12 maanden voorafgaand aan opname in de studie
17. Proefpersonen met significante of onstabiele hartziekte, inclusief angina, complexe ritmestoornissen, gedecompenseerd congestief hartfalen en actieve ischemische ziekte
18. Gedocumenteerde niet-influenza A, virale luchtweginfectie, inclusief respiratoir syncytiaal virus (RSV) of influenza B
19. Gebruik van onderzoeksgeneesmiddelen in de 30 dagen of 5 halfwaardetijden (naargelang wat het langst is) voorafgaand aan opname in de studie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
(Verwachte) startdatum:	01-11-2009
Aantal proefpersonen:	56
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NVT
Generieke naam:	amantadine hC
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Rebetol
Generieke naam:	ribavirin
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tamiflu
Generieke naam:	oseltamivir
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-10-2009

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-11-2009

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2009-015850-39-NL
CCMO	NL29784.058.09