

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 3-multicenteronderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van favipiravir bij volwassen patienten met ongecompliceerde influenza.

Gepubliceerd: 30-08-2013 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Primair doel Het evalueren van de klinische werkzaamheid van favipiravir in vergelijking met een placebo bij de behandeling van volwassen proefpersonen bij wie bevestigd is dat ze influenza hebben. Secundaire doelstellingen • De klinische en antivirale...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40560

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Favor - T705aUS316

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

ongecompliceerde griep infectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: MDVI, LLC

Overige ondersteuning: Pharmaceutische Industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Favipiravir, Griep, Volwassenen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Tijd vanaf het starten van de onderzoeksbehandeling tot het verlichten van alle primaire influenzasymptomen (d.w.z. hoesten, keelpijn, hoofdpijn, verstopte neus, pijn op verschillende plekken in het lichaam, vermoeidheid) en tot het afnemen van de koorts bepaald door (orale) temperatuurmeting tot $< 38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($< 100,4\text{ }^{\circ}\text{F}$) voor proefpersonen < 65 jaar en $< 37,8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($< 100,0\text{ }^{\circ}\text{F}$) voor proefpersonen ≥ 65 jaar.

Secundaire uitkomstmaten

- Tijd vanaf het starten van de onderzoeksbehandeling tot het verlichten van elk van de volgende influenzasymptomen (hoesten, keelpijn, hoofdpijn, verstopte neus, pijn op verschillende plekken in het lichaam, en vermoeidheid)
- Tijd vanaf het starten van de onderzoeksbehandeling tot het afnemen van de koorts bepaald door (orale) temperatuurmeting tot $< 38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($< 100,4\text{ }^{\circ}\text{F}$) voor proefpersonen < 65 jaar en $< 37,8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($< 100,0\text{ }^{\circ}\text{F}$) voor proefpersonen ≥ 65 jaar
- Wijzigingen in de log-getransformeerde virale lading gemeten met kwantitatieve polymerasekettingreactie (qPCR) en in de bepaling van de mediane infectieuze dosis van de weefselcultuur (TCID₅₀) op nasofaryngale uitstrijkjes bij bezoeken 2, 3, 4 en 5; en log-getransformeerde virale lading (met qPCR en

TCID₅₀) oppervlakte onder de curven (AUC*s)

- De totale dosis tijdens het onderzoek gebruikte acetaminofen (paracetamol)
- Incidentie van door een arts gediagnosticeerde secundaire luchtweginfecties die leiden tot een voorschrift voor behandeling met antibiotica
- Tijd om terug tot normale activiteit te komen
- Veiligheid: Bijwerkingen en klinische laboratoriumtests voor systemische veiligheid, waaronder hematologie, klinische chemie en urine-onderzoek
- Farmacokinetische populatieanalyse van favipiravir met beoordeling van maximale plasmaconcentratie (C_{max}), minimale plasmaconcentratie (C_{min}), en totale dagelijkse blootstelling AUC(0-24u) bij bezoeken 1, 2, 3, 4 en 5

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Favipiravir wordt bestudeerd voor de behandeling van ongecompliceerde influenza. Favipiravir is een krachtig en selectief remmend, klein molecuul tegen een breed spectrum van griepvirussen zoals Influenza A, B en C, inclusief stammen die weinig gevoelig zijn voor amentadine hydrochloride of oseltamivir fosfaat.

Favipiravir wordt door enzymen omgezet naar T-705 ribosyl trifosfaat (T-705RTP), welke selectief virale RNA polymerase remt. De literatuur geeft aan dat een vroege interventie (binnen 24 uur) de symptoom vermindering versneld en een versnelde reductie in virale load bewerkstelligt.

Favipiravir wordt ontwikkeld als nieuwe anti-griep medicatie die gericht is tegen standaard seizoens en pandemische stammen. Daarnaast wordt in studies getoond dat Favipiravir mogelijk ook therapeutisch zou kunnen zijn tegen Virulent Avian Influenza (H5N1) virussen, waartegen nog geen effectieve therapie voor ontwikkeld is.

Deze nieuwe medicatie representeert een medische noodzaak voor actieve middelen tegen griep die resistent zijn tegen amentadine hydrochloride of oseltamivir

fosfaat.

Doel van het onderzoek

Primair doel

Het evalueren van de klinische werkzaamheid van favipiravir in vergelijking met een placebo bij de behandeling van volwassen proefpersonen bij wie bevestigd is dat ze influenza hebben.

Secundaire doelstellingen

- De klinische en antivirale effecten van favipiravir verder evalueren.
- Het evalueren van de veiligheid van favipiravir bij volwassen proefpersonen met symptomen van influenza zonder complicaties.
- Het kenmerken van de farmacokinetiek (PK) van favipiravir wanneer het onder klinische omstandigheden gebruikt wordt.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een fase 3-, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar de doeltreffendheid en veiligheid van favipiravir bij volwassen proefpersonen met influenza zonder complicaties, met een verhouding tussen actief geneesmiddel en placebo van 1:1.

Groep 1, 330 proefpersonen

Dag 1: 1800 mg (oplaaddosis), 1800 mg (2e dosis) favipiravir

Dagen 2-5: 800 mg favipiravir 2 maal daags (3e tot 10e dosis)

Groep 2, 330 proefpersonen

Placebo (aantal pillen en presentatie overeenkomstig groep 1)

De proefpersonen zullen gedurende 22 dagen deelnemen aan het onderzoek met een tijdsvenster van 7 extra dagen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Favipiravir t.d.d.: 1800 mg (oplaaddosis) + 1800 mg (2e dosis) op dag 1 gevolgd door 800 mg t.d.d. op de dagen 2-5 • Placebo t.d.d. om 9 tabletten + 9 tabletten op dag 1 na tet bootsen gevolgd door 4 tabletten t.d.d. op de dagen 2-5 De proefpersonen mogen niet meer dan 2 doses nemen binnen een periode van 24 uur, en tussen de innames moet minimaal 10 uur en maximaal 14 uur liggen. Als de oplaaddosis op dag 1 laat op de dag wordt toegediend, worden doses onderzoeksmedicatie genomen over een totaal van 6 kalenderdagen. Bezoeken 2 tot 5 moeten zo gepland worden dat ze samenvallen met een tijdstip waarop de onderzoeksmedicatie ingenomen wordt. Tijdens deze bezoeken zullen de proefpersonen de geplande dosering staken zolang de onderzoeksarts aangeeft, om de beoordelingen vóór de dosis en de afname van het farmacokinetisch bloedmonster vóór de dosis uit te voeren. Er wordt aan de proefpersonen acetaminofen (paracetamol) verschaft zolang het onderzoek

duurt.

Inschatting van belasting en risico

Favipiravir is tot op heden in meer dan 37 onderzoeken op ongeveer 2000 mensen getest en wordt doorgaans goed verdragen en geen SAE's of ernstige AE's zijn gemeld.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn verhoogd urinezuurgehalte, diarree, hoofdpijn, misselijkheid, verhoging ALT, verhoogd fibrinogeen in bloed, verhoogd triglyceriden in bloed, overgeven, duizeligheid en proteïnurie (verhoogd eiwitten in urine).

Bekende bijwerkingen voorkomen bij <5% van patienten die favipiravir gebruiken zijn:

- Milde tot ernstige verhoging in bloed urinezuur
- Diarree
- Hoofdpijn
- Abdominaal ongemak/pijn

Bijwerking die veroorzaakt kunnen worden door studie procedures:

De risico's die gepaard gaan met de ecg zijn ongemak als de pleisters van behaarde lichaamsdelen worden verwijderd. De procedure zelf is niet pijnlijk.

De risico's die gepaard gaan met nasofaryngeale (neuskeelholte) uitstrijkjes zijn ongemak door het staafje dat door de neus wordt bewogen. Dit kan waterige ogen en hoesten veroorzaken, evenals een drukkend gevoel achter in de neus.

De risico's die gepaard gaan met de afnames voor laboratoriumonderzoek zijn pijn, zwelling of een bloedingstorting op de aanprikplaats van de naald en mogelijk een infectie. De patient zou duizelig kunnen worden of kunnen flauwvallen.

De kans bestaat dat de onderzoeksbehandeling schadelijk is voor een ongeboren kind of een zuigeling. Om die reden mogen vrouwen die borstvoeding geven, zwanger zijn of van plan zijn in de drie maanden na het onderzoek zwanger te worden niet aan dit onderzoek meedoen.

Rechtstreekse blootstelling van de huid aan de zon kan leiden tot een uitslag.

Voor een compleet overzicht wordt verwezen naar het 'Schema van gebeurtenissen' in het protocol. De patient dient tweemaal per dag, gedurende vijf dagen, in totaal tien dosissen te nemen om de onderzoeksbehandeling af te ronden. Er is een patienten dagboek, de patient dient deze minimaal 3x per dag in te vullen, van dag 1 t/m dag 21.

Contactpersonen

Publiek

MDVI, LLC

International Place, 22nd floor 2
Boston MA 02110
US

Wetenschappelijk

MDVI, LLC

International Place, 22nd floor 2
Boston MA 02110
US

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. De vereisten van het onderzoek begrijpen, en vóór de aanvang van enige onderzoeksgelateerde procedure schriftelijk geïnformeerde toestemming verlenen.
2. Is een volwassen man of vrouw tussen de 18 en 80 jaar oud, inclusief (of volgens nationale standaarden in elk land).
3. Op het moment van inschrijving voor het onderzoek 2 of meer van de volgende symptomen hebben (middelmatig tot zeer ernstig) die hooguit 48 uur vóór de eerste dosis onderzoeksmedicatie zijn begonnen:
 - a. Hoesten

- b. Keelpijn
 - c. Hoofdpijn
 - d. Verstopte neus
 - e. Pijn op verschillende plaatsen in het lichaam
 - f. Vermoeidheid
4. Koorts hebben tijdens het eerste bezoek, of in de 6 uur ervoor indien een antipyreticum werd genomen, gedefinieerd als
- a. $\geq 38,0$ °C ($\geq 100,4$ °F) voor proefpersonen < 65 jaar; of
 - b. $\geq 37,8$ °C ($\geq 100,0$ °F) voor proefpersonen ≥ 65 jaar.
5. Positieve tests voor influenza A of B in de 48 uur tussen het verschijnen van de symptomen en de verwachte dosis onderzoeksmedicatie.
- a. Bevestigd in het centrum met een voor het onderzoek voorziene snelle antigeentest (RAT) of polymerasekettingreactie (PCR); OF
 - b. Bevestigd door een diagnostische test (bijv. niet als onderdeel van het onderzoek uitgevoerde RAT of PCR) van een ander ziekenhuis;
- OF
- c. Een proefpersoon bij wie de snelle antigeentest (RAT) negatief is, kan toch worden ingeschreven indien de medische monitor en de onderzoeker het erover eens zijn dat er een griep epidemie in de gemeenschap heerst, of indien de proefpersoon in contact is gekomen met een persoon bij wie onlangs met een snelle antigeentest (RAT) of een andere laboratoriumtest influenza werd vastgesteld.
6. Een mannelijke proefpersoon moet:
- a. steriel zijn (d.w.z. ten minste 6 maanden vóór de dosis van dag 1 een vasectomie hebben ondergaan); OF
 - b. ermee instemmen dat hij geen sperma zal doneren tijdens het onderzoek en tot 3 maanden na de laatste dosis onderzoeksmedicatie; EN
 - c. de volgende anticonceptiemaatregelen strikt zal naleven tijdens het onderzoek en tot 3 maanden na de laatste dosis onderzoeksmedicatie:
 - i. Geen geslachtsgemeenschap hebben; OF
 - ii. Een condoom gebruiken bij geslachtsgemeenschap met een vrouw die zwanger kan worden. Bovendien moet de vrouwelijke partner een andere vorm van anticonceptie gebruiken (bijvoorbeeld een spiraaltje, een pessarium met zaaddodend middel, orale anticonceptiemiddelen, progesteroninjecties of onderhuidse implantaten).
 - iii. De definitieve beslissing over een doeltreffende anticonceptie wordt genomen in overeenstemming met de plaatselijke regelgeving.
7. Een vrouwelijke proefpersoon moet:
- a. onvruchtbaar zijn (niet ongesteld zijn geweest gedurende ≥ 12 opeenvolgende maanden, geen baarmoeder of eierstokken meer hebben of afgesloten eierstokken hebben); OF
 - b. een mannelijke partner hebben die geen kinderen kan verwekken (bijv. een vasectomie die ten minste 6 maanden vóór begin van deelname aan het onderzoek is uitgevoerd); OF
 - c. een negatieve zwangerschapstest hebben bij de screening; EN
 - d. geen onveilige seks gehad hebben tijdens de laatste maand of een medisch goedgekeurd anticonceptiemiddel gebruikt hebben tijdens de laatste maand; EN
 - e. als zij zwanger kan worden, de volgende anticonceptiemaatregelen strikt naleven tijdens het onderzoek en tot 3 maanden na de laatste dosis onderzoeksmedicatie:
 - i. Geen geslachtsgemeenschap hebben; OF
 - ii. Haar mannelijke partner een condoom laten gebruiken tijdens geslachtsgemeenschap; EN

- iii. Een goedgekeurde anticonceptiemethode gebruiken (bijv. spiraaltje, pessarium met zaaddodend middel, orale anticonceptiemiddelen, progesteroninjecties of onderhuidse implantaten).
- iv. De definitieve beslissing over een doeltreffende anticonceptie wordt genomen in overeenstemming met de plaatselijke regelgeving.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger zijn, op dat moment borstvoeding geven of een positieve zwangerschapstest hebben bij de screening.
2. Een antiviraal middel (bijv. amantadine, hydrochloride, rimantadine, oseltamivir-fosfaat, zanamivir-hydraat, peramivir of ander) hebben genomen binnen de 4 weken vóór het ondertekenen van het formulier voor geïnformeerde toestemming.
3. Een levend, verzwakt influenzavaccin hebben gekregen binnen de 4 weken vóór het ondertekenen van het formulier voor geïnformeerde toestemming.
4. Een onderliggende chronische ademhalingsziekte hebben (bijv. chronisch obstructieve longziekte [COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease], chronische bronchitis, diffuse panbronchiolitis, bronchiëctasie, pulmonair emfyseem, pulmonaire fibrose of actieve tuberculose). Proefpersonen met bronchiale astma worden van het onderzoek uitgesloten indien ze op dat moment astmasymptomen hebben, op dat moment een behandeling nodig hebben of in het voorbije jaar een astma-aanval hebben gehad.
5. Mogelijk een bacteriële luchtweginfectie hebben bij aanvang van het onderzoek (bijv. ophoesten van purulent of mucopurulent fluim en/of infiltratie in de long zoals vastgesteld bij een röntgenonderzoek van de long, of een behandeling met antibiotica ondergaan voor een longziekte).
6. Een voorgeschiedenis hebben van jicht of een lopende behandeling krijgen voor jicht of hyperurikemie.
7. Lijden aan erfelijke xanthinurie.
8. Een voorgeschiedenis hebben van hypo-urikemie (minder dan 1 mg/dl) of xanthine calculi van de urinewegen.
9. Een voorgeschiedenis hebben van hypergevoeligheid voor een antiviraal nucleoside-analoog geneesmiddel dat een virale RNA-polymerase blokkeert.
10. Adrenocorticosteroïden (behalve bij topische voorbereiding) of immunosuppressieve geneesmiddelen (bijv. immunosuppressiva, kankergeneesmiddelen) gebruiken.
11. Allergisch zijn voor acetaminofen (paracetamol) of gecontra-indiceerd zijn voor acetaminofen (paracetamol).
12. Een ernstige chronische ziekte hebben (bijv. humaan immunodeficiëntievirus [hiv], kanker waarvoor chemotherapie nodig was in de voorafgaande 6 maanden, matige of ernstige hepatische insufficiëntie en/of onstabiele nier-, hart- of longziekte of neurologische, vasculaire of endocrinologische ziekte waarvoor de dosis van de geneesmiddelen gedurende de laatste 30 dagen is aangepast).
13. Eerder behandeld zijn met favipiravir (T-705a).
14. Nierinsufficiëntie hebben waarvoor hemodialyse of continue ambulante peritoneaaldialyse (CAPD) nodig is.

15. In de voorgaande 2 jaar een voorgeschiedenis hebben van alcohol- of drugsgebruik.
16. Een psychiatrische ziekte hebben die niet goed in de hand wordt gehouden (niet in een stabiel regime gedurende langer dan een jaar).
17. Andere onderzoeksgeneesmiddelen hebben genomen binnen de 30 dagen vóór het ondertekenen van het formulier voor geïnformeerde toestemming.
18. Door de onderzoeker om welke reden dan ook ongeschikt te zijn bevonden voor deelname.
19. Werkt bij of kent iemand in het klinische onderzoekscentrum.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	25-03-2014
Aantal proefpersonen:	43
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Favipiravir
Generieke naam:	Favipiravir

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2014
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2014
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	EUCTRNL2013-002149--NL
CCMO	NL45623.056.13