

EEN FASE 2, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD ONDERZOEK MET MHAA4549A, EEN MONOKLONAAL ANTILICHAAM, IN COMBINATIE MET oseltamivir VERSUS oseltamivir VOOR BEHANDELING VAN EEN ERNSTIGE INFECTIE VAN INFLUENZA A

Gepubliceerd: 10-11-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

DoelstellingenDoelstellingen voor de veiligheidDe doelstellingen voor de veiligheid voor dit onderzoek zijn de volgende:Het evalueren van de veiligheid van MHAA4549A in combinatie met oseltamivir vergeleken met placebo en oseltamivir bij patiënten...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44177

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GNE Flu

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

1 - EEN FASE 2, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD ONDERZOEK MET MHAA ...
26-05-2025

Influenza A infectie / Griep

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Genentech Inc.

Overige ondersteuning: Sponsor: Genentech

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: MHAA4549A, MONOCLONAAL ANTILICHAAM INFLUENZA A

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstelling voor de werkzaamheid voor dit onderzoek is de volgende:

Het bepalen van de tijd tot normalisatie van de ademhalingsfunctie van

patiënten die een dosis van MHAA4549A krijgen in combinatie met oseltamivir

vergeleken met patiënten die een dosis placebo en oseltamivir krijgen

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelstellingen voor de werkzaamheid voor dit onderzoek zijn de volgende:

Het meten van klinisch falen na 24 uur na infusie van het onderzoeksgeneesmiddel

Het bepalen van de tijd tot klinische resolutie van de vitale functies

Het meten van mortaliteit bij patiënten

Het bepalen van veranderingen in de mate en duur van verspreiden van het virus

in monsters van de bovenste luchtwegen

Het identificeren van potentiële virale resistentie tegen MHAA4549A in

influenza A isolaten van bovenste luchtweg monsters.

Het meten van de verblijfsduur in het ziekenhuis en/of de intensive care unit

(ICU)

Het meten van gebruik van antibiotica voor luchtweginfecties.

Het meten van de frequentie en ernst van de volgende secundaire complicaties van influenza:

- * Pneumonie (in het ziekenhuis verworven pneumonie [HAP] / door beademing verworven pneumonie [VAP])
- * Exacerbaties van chronische longaandoening
- * Myocarditis
- * Acute respiratory distress syndrome (ARDS)
- * Otitis media
- * Andere verwante complicaties
- * Percentages voor nieuwe ziekenhuisopname 30 dagen na de onderzoeksbehandeling

Het meten van de duur van positievedrukbeademing (PPV)

Het meten van percentages voor nieuwe ziekenhuisopname

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Beschrijving van het onderzoek

Dit is een fase 2b, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met als opzet het evalueren van de veiligheid en klinische activiteit van een enkele i.v. dosis van MHAA4549A bij in het ziekenhuis opgenomen patiënten met ernstige influenza A in combinatie met oseltamivir versus een vergelijkende groep van oseltamivir met placebo.

Patiënten worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1:1 naar drie behandelingsgroepen: een enkele intraveneuze (i.v.) dosis van 3.600 mg MHAA4549A met oseltamivir, een enkele intraveneuze dosis van 8400mg MHAA4549A met oseltamivir of een enkele i.v. dosis placebo met oseltamivir. Alle patiënten krijgen oseltamivir, een NAI, als standaardtherapie gedurende minimaal 5 dagen, beginnend na toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.

3 - EEN FASE 2, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD ONDERZOEK MET MHAA ...

26-05-2025

Oseltamivir bij doses van 75 mg tweemaal daags (b.i.d.) of 150 mg b.i.d. is toegelaten, om overeen te stemmen met de lokale zorgstandaard. Behandeling langer dan 5 dagen is toegelaten volgens het oordeel van de lokale onderzoeker. Binnen 8 uur na complete toediening van het onderzoeksgeneesmiddel moeten de patiënten starten met oseltamivir.

Patiënten die in het ziekenhuis zijn opgenomen en zuurstof (O₂) of PPV nodig hebben, worden geëvalueerd voor influenza A-infectie. Voor opname in dit onderzoek is het noodzakelijk dat binnen 24 uur na ziekenhuisopname behandeling wordt voortgezet met een van de volgende: gelijk welke PPV of gelijk welke aanvullende O₂ ter handhaving van zuurstofverzadiging (SpO₂) >92%.

Een door de sponsor goedgekeurde influenzatest waarbij het influenzaza antigeen getest wordt of een lokale polymerasekettingreactietest (PCR-test) moet/moeten worden gebruikt als hulpmiddel bij de diagnose van influenza A-infectie.

Ten tijde van de randomisatie worden patiënten die in aanmerking komen voor opname in het onderzoek gerandomiseerd naar een enkel i.v. infuus met MHAA4549A 3600mg of een enkel IV infuus met MHAA4549A 8400mg, ofwel een enkel i.v. infuus met placebo dat wordt toegediend op dag 1. Alle patiënten moeten binnen 48 uur na ziekenhuisopname of sneller, indien mogelijk, het onderzoeksgeneesmiddel met een infuus toegediend krijgen; daarom moet de screening binnen deze marge plaatsvinden. Alle patiënten krijgen oseltamivir gedurende minimaal 5 dagen (10 doses), vanaf dag 1 en uiterlijk 8 uur na toediening van het onderzoeksgeneesmiddel. Alle patiënten worden opgevolgd gedurende 60 dagen vanaf het moment van toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.

Doel van het onderzoek

Doelstellingen

Doelstellingen voor de veiligheid

De doelstellingen voor de veiligheid voor dit onderzoek zijn de volgende:

Het evalueren van de veiligheid van MHAA4549A in combinatie met oseltamivir vergeleken met placebo en oseltamivir bij patiënten met ernstige influenza A, met nadruk op de aard, frequentie en ernst van ernstige en niet-ernstige ongewenste voorvallen, alsook effecten op laboratoriumwaarden, vitale functies, electrocardiogramparameters (ecg-parameters), antitherapeutische antilichamen (ATA) of andere veiligheidsbiomarkers

Doelstellingen voor de werkzaamheid

De primaire doelstelling voor de werkzaamheid voor dit onderzoek is de volgende:

Het bepalen van de tijd tot normalisatie van de ademhalingsfunctie van patiënten die een dosis van MHAA4549A krijgen in combinatie met oseltamivir vergeleken met patiënten die een dosis placebo en oseltamivir krijgen

De secundaire doelstellingen voor de werkzaamheid voor dit onderzoek zijn de volgende:

Het meten van klinisch falen na 24 uur na infusie van het onderzoeksgeneesmiddel

Het bepalen van de tijd tot klinische resolutie van de vitale functies

Het meten van mortaliteit bij patiënten

Het bepalen van veranderingen in de mate en duur van verspreiden van het virus

in monsters van de bovenste luchtwegen

Het identificeren van potentiële virale resistentie tegen MHAA4549A in influenza A isolaten van bovenste luchtweg monsters.

Het meten van de verblijfsduur in het ziekenhuis en/of de intensive care unit (ICU)

Het meten van gebruik van antibiotica voor luchtweg infecties

Het meten van de frequentie en ernst van de volgende secundaire complicaties van influenza:

- * Pneumonie (in het ziekenhuis verworven pneumonie [HAP] / door beademing verworven pneumonie [VAP])
 - * Exacerbaties van chronische longaandoening
 - * Myocarditis
 - * Acute respiratory distress syndrome (ARDS)
 - * Otitis media
 - * Andere verwante complicaties
 - * Percentages voor nieuwe ziekenhuisopname 30 dagen na de onderzoeksbehandeling
- Het meten van de duur van positiegedrukbeademing (PPV)
- Het meten van percentages voor nieuwe ziekenhuisopname

Onderzoeksopzet

Opzet van het onderzoek

Beschrijving van het onderzoek

Dit is een fase 2b (GV29216), gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met als opzet het evalueren van de veiligheid en klinische activiteit van een enkele i.v. dosis van 3600mg MHAA4549A of een enkel IV dosis van 8400mg MHAA4549A bij in het ziekenhuis opgenomen patiënten met ernstige influenza A in combinatie met oseltamivir versus een vergelijkende groep van oseltamivir met placebo.

Patiënten worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1:1 naar drie behandelingsgroepen: een enkele intraveneuze (i.v.) dosis van 3.600 mg MHAA4549A met oseltamivir, een enkele IV dosis van 8400mg MHAA4549A met oseltamivir of een enkele i.v. dosis placebo met oseltamivir.

Alle patiënten krijgen oseltamivir, een NAI, als standaardtherapie gedurende minimaal 5 dagen, beginnend na toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.

Oseltamivir bij doses van 75 mg tweemaal daags (b.i.d.) of 150 mg b.i.d. is toegelaten, om overeen te stemmen met de lokale zorgstandaard (SOC).

Behandeling langer dan 5 dagen is toegelaten volgens het oordeel van de lokale onderzoeker. Binnen 8 uur na complete toediening van het onderzoeksgeneesmiddel moeten de patiënten starten met door de sponsor geleverd oseltamivir.

Patiënten die in het ziekenhuis zijn opgenomen en zuurstof (O2) of PPV nodig hebben, worden geëvalueerd voor influenza A-infectie. Voor opname in dit onderzoek is het noodzakelijk dat binnen 24 uur na ziekenhuisopname behandeling wordt voortgezet met een van de volgende: gelijk welke PPV of gelijk welke aanvullende O2 ter handhaving van zuurstofverzadiging (SpO2) * 92%.

Een door de sponsor goedgekeurde influenzatest en/of een lokale

polymerasekettingreactietest (PCR-test) moet/moeten worden gebruikt als hulpmiddel bij de diagnose van influenza A-infectie.

Ten tijde van de randomisatie worden patiënten die in aanmerking komen voor opname in het onderzoek gerandomiseerd naar een enkel i.v. infuus met 3600 mg MHAA4549A, 8400 mg MHAA4549A of een enkel i.v. infuus met placebo dat wordt toegediend op dag 1. Alle patiënten moeten binnen 48 uur na ziekenhuisopname of sneller, indien mogelijk, het onderzoeksgeneesmiddel met een infuus toegediend krijgen; daarom moet de screening binnen deze marge plaatsvinden. Alle patiënten krijgen oseltamivir gedurende minimaal 5 dagen (10 doses), vanaf dag 1 en uiterlijk 8 uur na toediening van het onderzoeksgeneesmiddel. Alle patiënten worden opgevolgd gedurende 30 dagen vanaf het moment van toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.

Onderzoeksproduct en/of interventie

nvt

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoeksgeneesmiddel MHAA4549A

Vaak voorkomend

* Verhoogde waarden op tests die mogelijk op schade aan de lever of de alvleesklier wijzen

Minder vaak voorkomend

* Minder vaak voorkomende, niet-ernstige bijwerkingen geassocieerd met het inbrengen van dit type geneesmiddel in de ader (ook een *infuus* genaamd) kunnen bestaan uit opvliegers, rugpijn, rillingen, een ziek gevoel, hoofdpijn, overmatig zweten, een licht gevoel in het hoofd, en spierpijn.

- Er is een zeldzame kans op een ernstige en mogelijk levensbedreigende of fatale allergische reactie op het onderzoeksgeneesmiddel; dit heet *anafylaxis* en kan tot ademhalingsproblemen en shock leiden. Symptomen zijn: uitslag; opvliegers; jeukende neus, niezen of lopende neus; buikpijn, diarree; zwellen van het gezicht, de tong, of de keel; duizeligheid, een licht gevoel in het hoofd, of flauwvallen; ademhalingsproblemen; onregelmatige of versnelde hartslag; en convulsies (toevallen). (Er werden geen ernstige bijwerkingen waargenomen bij 84 proefpersonen die dit onderzoeksgeneesmiddel hebben gekregen.)

- Net als met andere geneesmiddelen van dit type, kan het toedienen van het onderzoeksgeneesmiddel aan iemand, bij die persoon het ontwikkelen van antilichamen veroorzaken, wat dan weer een invloed kan hebben op de werking van het geneesmiddel of de veiligheid van dit onderzoeksgeneesmiddel of van andere geneesmiddelen van hetzelfde type. Indien dit zou gebeuren, wordt niet verwacht dat dit enige belangrijke effecten op uw gezondheid zal hebben, maar het is moeilijk te achterhalen welke symptomen zich kunnen ontwikkelen, of welk effect ze kunnen hebben op dit geneesmiddel, of op andere vergelijkbare geneesmiddelen

in de toekomst.

Neuraminidaseremmer: Oseltamivir (Tamiflu)

Vaak voorkomend (opgetreden bij 7% * 10% van de behandelde patiënten tijdens klinische onderzoeken met oseltamivir):

- * misselijkheid

- * braken

diarree

Minder vaak voorkomend (opgetreden bij 2% van de behandelde patiënten tijdens klinische onderzoeken met oseltamivir):

- * bronchitis,

- * buikpijn

- * duizeligheid

- * hoofdpijn

Zeldzaam maar ernstig

- * Gevallen van anafylaxis en ernstige huidreacties waaronder toxische epidermale necrolyse (blaarvorming van de huid), syndroom van Stevens-Johnson (blaarvorming van de huid, mond, ogen, genitaliën), en erythema multiforme (huidreactie) werden gemeld in de postmarketing ervaring met oseltamivir.

- * Griep kan gepaard gaan met hallucinaties, delirium, en abnormaal gedrag, in sommige gevallen met een fatale afloop. Of oseltamivir aan deze voorvallen bijdraagt, werd niet vastgesteld.

Contactpersonen

Publiek

Genentech Inc.

1 DNA Way 1
South San Francisco 94080-4990
US

Wetenschappelijk

Genentech Inc.

1 DNA Way 1
South San Francisco 94080-4990
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)

Patiënten moeten voldoen aan de volgende criteria voor opname in het onderzoek:

- * Mannen of vrouwen * 18 jaar op de dag van ondertekening van de geïnformeerde toestemming of als alternatief toestemming krijgen van een gemachtigde vertegenwoordiger
- * Diagnose van influenza A, zoals bepaald met één van het volgende of beide:
 - * een door de sponsor geleverde snelle influenzatest
 - * een lokale moleculaire test (PCR)
- * Een van de volgende markers van ernst binnen 24 uur na opname in het ziekenhuis:
 - * PPV noodzakelijk, OF
 - * Aanvullende O2 noodzakelijk ter handhaving van SpO2 > 92%
- * Een negatieve zwangerschapstest op urine of serum voor vrouwen op vruchtbare leeftijd
- * Patiënten op vruchtbare leeftijd moeten ermee akkoord gaan minstens een betrouwbare anticonceptiemethode te gebruiken, zoals hieronder vermeld (het is mogelijk dat lokale vereisten strenger zijn):
 - * Voor vrouwelijke patiënten: Het gebruik van twee aanvaardbare anticonceptiemethoden gedurende het gehele onderzoek, met inbegrip van de actieve behandelingsfase EN gedurende 120 dagen na de laatste dosis van MHAA4549A. Aanvaardbare anticonceptiemethoden zijn: spiraaltje, systemische hormonale anticonceptie (orale of depotvorm), vaginale ring, afbinding van de eileiders van de vrouwelijke partner, vasectomie van de mannelijke partner, gebruik van latex condooms plus zaaddodend middel door de mannelijke partner, of portiokapje plus zaaddodend middel (waarbij het zaaddodende middel een schuim, vaginale zetpil, gel, crème, enz. kan zijn). Mannelijke partners die een vasectomie hebben ondergaan, moeten over de juiste documentatie beschikken over de afwezigheid van sperma in het ejaculaat na de vasectomie. De mannelijke partner die een vasectomie heeft ondergaan, moet de enige partner van die patiënt zijn.
 - * Voor mannelijke patiënten: Tot 30 dagen na toediening van een dosis condooms gebruiken en geen sperma doneren.
 - * Niet vruchtbaar zijn wordt hieronder gedefinieerd (maar kan vervangen worden door lokale definities, als die strenger zijn):

8 - EEN FASE 2, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD ONDERZOEK MET MHAA ...

26-05-2025

Vrouwen die postmenopauzaal zijn (d.w.z. spontane amenorroe gedurende het laatste jaar, bevestigd met een gehalte van follikelstimulerend hormoon [FSH] dat groter is dan 40 mIE/ml, tenzij de patiënt een hormonale therapie krijgt voor haar menopauze)
Vrouwen die chirurgisch steriel zijn (d.w.z. hysterectomie, complete bilaterale ovariëctomie)
Mannen die chirurgisch steriel zijn (castratie)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die voldoen aan een van de volgende criteria worden uitgesloten van opname in het onderzoek:

- * Zwanger zijn of borstvoeding geven, of van plan zijn om zwanger te worden in de loop van het onderzoek
- * Vrouwen die niet postmenopauzaal zijn (* 12 maanden amenorroe niet door een therapie geïnduceerd) of die niet chirurgisch steriel zijn, moeten een negatieve zwangerschapstest op urine of serum hebben binnen 2 dagen vóór de onderzoeksbehandeling
- * Overgevoeligheid voor monoklonale antilichamen of een van de hulpstoffen (sodium succinate, sucrosa, polysorbate 20) van MHAA4549A
- * Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of een van de hulpstoffen van oseltamivir
- * Onderzoekstherapie binnen de 30 dagen vóór de onderzoeksbehandeling
- * Eerdere behandeling met een anti-influenzatherapie met monoklonaal antilichaam, waaronder MHAA4549A binnen 8 maanden vóór de onderzoeksbehandeling
- * Huidige behandeling (binnen 7 dagen vóór toediening van de dosis) met amantadine of rimantidine
- * Patiënten die langer dan in totaal 3 dagen (6 doses) van een goedgekeurde anti-influenzatherapie (d.w.z. oraal oseltamivir, zanamivir voor inhalatie, lanimivir, of peramivir) hebben gebruikt in de periode vanaf het begin van de symptomen en vóór opname in het onderzoek
- * Ziekenhuisopname > 48 uur vóór de onderzoeksbehandeling
- * Begin van symptomen van influenza > 5 dagen vóór de onderzoeksbehandeling
- * Positieve influenza B- of influenza A + B-infectie binnen 2 weken vóór de onderzoeksbehandeling
- * Hoge kans op mortaliteit in de volgende 48 uur volgens het oordeel van de onderzoeker
- * Patiënt heeft thuis of bij aanvang zuurstoftherapie nodig
- * Patiënt met voorgeschiedenis van chronische longaandoening, resulterend in SpO₂ < 95% bij aanvang
- * Patiënt krijgt een chronische dosis corticosteroïden van meer dan 10 mg/dag prednison of equivalente dosis steroïden gedurende langer dan 14 dagen binnen 30 dagen vóór opname in het onderzoek
- * Patiënt met de volgende significante onderdrukking van het immuunsysteem:
 - * Beenmergtransplantatie of transplantatie van een vast orgaan in de laatste 12 maanden
 - * Chemotherapie voor kanker in de laatste 12 maanden
 - * Hiv-infectie met de recentste CD4-telling < 200 cellen/ml
 - * Andere significante onderdrukking van het immuunsysteem, volgens het oordeel van de

onderzoeker tijdens de bespreking met de medische monitor of vertegenwoordiger van de sponsor

* Patiënt krijgt ten tijde van randomisatie extracorporale membraanoxygenatie (ECMO)

* Een ziekte of aandoening die, volgens het oordeel van de onderzoeker van het centrum of de sponsor, de proefpersoon aan een onaanvaardbaar risico of letsel blootstelt of waardoor de proefpersoon niet zou voldoen aan de vereisten van het protocol

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-01-2015
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MHAA4549A
Generieke naam:	MHAA4549A
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	OSELTAMIVIR
Generieke naam:	Tamiflu
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-11-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-01-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-07-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-09-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-04-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-05-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-09-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-09-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-11-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)

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	EUCTR2014-000461-43-NL
CCMO	NL49824.075.14