

Een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid van pimodivir in combinatie met de standaardbehandeling te beoordelen bij adolescenten, volwassenen en oudere deelnemers met een influenza A-infectie die niet in het ziekenhuis zijn opgenomen en die een risico lopen op het ontwikkelen van complicaties

Gepubliceerd: 20-04-2018 Laatste bijgewerkt: 25-03-2025

De primaire doelstelling is het beoordelen van de superioriteit van pimodivir (Pi) in combinatie met de standaardbehandeling in vergelijking tot placebo in combinatie met de standaardbehandeling, met betrekking tot de hoeveelheid tijd waarbinnen de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46793

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Janssen Influenza A_3002

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

Griep, Influenza A

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Influenza, Pimodivir, Veiligheid, Werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is tijd tot herstel van de influenzagerelateerde symptomen op basis van de patiënt-gerapporteerde uitkomstmeting Flu-iiQ™. Het herstel van aan influenza gerelateerde symptomen is gedefinieerd als het begin van de 24 uur durende periode waarin de scores van de zeven hoofdsymptomen van influenza (hoesten, keelpijn, hoofdpijn, neusverstopping, zich koortsig voelen, pijn in het lichaam, vermoeidheid) hoogstens licht aanwezig zijn of waarin de ernst van het symptoom minimaal tot een eerder niveau is gedaald, wanneer de proefpersoon had gemeld dat het symptoom al eerder bestond.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

1. Veiligheid en verdraagbaarheid gebaseerd op onderzoek naar bijwerkingen
adverse event (AE), klinische laboratoriumonderzoeken, 12-afleidingen

electrocadiogram (ECG*s) en vitale functies.

2. De ziekenhuisopnamecijfers 28 dagen na begin van de behandeling.

3. Incidentie van complicaties in verband met influenza na de start met onderzoeksmiddel.

Er zal een geblindeerde adjudicatiecommissie (AC) worden ingesteld om AE's te beoordelen op vooraf vastgestelde criteria voor complicaties (pulmonair versus extrapulmonair, ernstige versus lichte complicaties, evenals infectieuze versus niet-infectieuze complicaties). De adjudicatiecommissie ontvangt gegevens over de AE's, inclusief medische beoordelingen (bijv. uitkomsten van röntgenfoto's van de borstkas, laboratoriumuitslagen) en bijkomende therapieën van geselecteerde gevallen van de AE's. De gegevens worden in een AC-charter opgenomen.

4. Tijd tot oplossing van elk van de 10 individuele influenza-gerelateerde symptomen zoals beoordeeld door de PRO-maatregel Flu-iiQTM. De oplossing van elk influenza-gerelateerd symptoom wordt gedefinieerd als het begin van de 24-uur periode wanneer de symptoomscore voor influenza op zijn zachtst of tenminste terug naar het vorige niveau van symptoomernst is in het geval de deelnemer het symptoom als reeds bestaand heeft gemeld.

5. Tijd totdat de proefpersoon naar eigen beoordeling zijn of haar dagelijkse activiteiten kan hervatten.

6. Tijd tot overgaan van koorts. Overgaan van koorts wordt gedefinieerd als een lichaamstemperatuur $<37,0^{\circ}\text{C}$ gedurende een periode van 24 uur zonder gebruik van koortswerende middelen.

7. Mortaliteit ongeacht de oorzaak.

8. De PK-parameters van pimodivir (d.w.z. plasmaconcentratie vlak voor het begin of aan het einde van een doseringsinterval [C_{dal}], C_{max}, T_{max} en AUC_{12h}), zoals vastgesteld in de populatie-PK-analyse.
9. De aanvaardbaarheid van de pimodivirformule bij adolescenten, zoals gemeten aan de hand van een vragenlijst over smaak en inslikbaarheid.
10. Het ontstaan van virale weerstand tegen pimodivir gedetecteerd door genotypering en/of fenotypering.
11. Tijd tot negatief voor virus op basis van qRT-PCR en viruskweek.
12. Viruslast in de tijd op basis van qRT-PCR en viruskweek.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zowel seizoensgebonden als pandemische influenza zijn wereldwijd een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit. Omdat de werkzaamheid van de huidige jaarlijkse op hemagglutinine gebaseerde of gemodificeerde levende influenzavirusvaccins afhankelijk is van het nauwkeurig voorspellen van de virale stammen voorafgaand aan elk influenzaseizoen of pandemie en omdat vaccins niet universeel worden verstrekt, blijft er jaarlijks een aanzienlijke ziektelast als gevolg van de griep. Verschillende antivirale geneesmiddelen zijn ontwikkeld voor de behandeling van influenza. De twee belangrijkste klassen van antivirale middelen die tegen influenza worden gebruikt, zijn de remmers van neuraminidase-remmers (NAI's) en de virale matrix 2 (M2)-proteïnen. Helaas hebben deze geneesmiddelen verschillende beperkingen en er blijft behoefte aan betere therapeutische opties voor de behandeling van influenza.

Een gewenst profiel van een nieuwe antivirale influenza omvat: (1) snel begin van beschermende effecten leidend tot een geëxpandeerd behandelingsvenster; (2) betere activiteit bij patiënten met hoge virale last; (3) remming van zowel productie als afgifte van virus; (4) behoud van de potentie tegen neuraminidase- en M2-remmer-resistente virale stammen; (5) veilig en goed verdragen. Pimodivir, een remmer van het virale replicatiecomplex, voldoet potentieel aan al deze criteria.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is het beoordelen van de superioriteit van pimodivir (Pi) in combinatie met de standaardbehandeling in vergelijking tot placebo in combinatie met de standaardbehandeling, met betrekking tot de hoeveelheid tijd waarbinnen de aan influenza gerelateerde symptomen verdwijnen.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid van pimodivir in combinatie met de standaardbehandeling versus placebo in combinatie met de standaardbehandeling te beoordelen bij adolescente (13 tot 17 jaar), volwassen (18 tot 65 jaar) en oudere (>65 tot ≤85 jaar) proefpersonen met een influenza A-infectie die niet in het ziekenhuis zijn opgenomen en een verhoogd risico op complicaties hebben.

Een beoogd aantal van 720 proefpersonen wordt willekeurig aan dit onderzoek toegewezen waarbij 360 proefpersonen per behandelgroep zijn beraamd. Het doel is minimaal ongeveer 72 adolescente proefpersonen in dit onderzoek in te sluiten in geselecteerde landen en onderzoekscentra in overeenstemming met de daar geldende regelgeving. De doelpopulatie van het onderzoek bestaat uit proefpersonen die met influenza zijn geïnfecteerd en niet in een ziekenhuis zijn opgenomen en die, wegens hun leeftijd (>65 tot 85 jaar) of onderliggende comorbiditeiten (ongeacht leeftijd) een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van aan influenza gerelateerde complicaties. De randomisatie wordt gestratificeerd per type standaardbehandeling op baseline (al dan niet antivirale behandeling tegen influenza) en tijd sinds het begin van de symptomen (eerste toediening onderzoeksmiddel ≤48 uur of >48 uur sinds het begin van influenzasymptomen). De onderzoekspopulatie moet ten minste 60% proefpersonen bevatten bij wie de eerste toediening van onderzoeksmiddel ≤48 uur plaatsvond sinds het begin van influenzasymptomen en bij de overige proefpersonen moet de eerste toediening van onderzoeksmiddel plaatsvinden tussen 48 en 72 uur sinds het begin van influenzasymptomen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Behandelgroep 1: pimodivir 600 mg tweemaal daags (bid) gedurende 5 dagen + standaardbehandeling
- Behandelgroep 2: pimodivir placebo bid gedurende 5 dagen + standaardbehandeling

Inschatting van belasting en risico

Hoewel het over het algemeen een zelfbeperkte ziekte is, kan een infectie met influenza A aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit veroorzaken en kan dit leiden tot ziekenhuisopname, vooral bij bepaalde patiëntenpopulaties, zoals mensen met leeftijds extremen.

Pimodivir wordt ontwikkeld voor de behandeling van patiënten die in het

ziekenhuis worden opgenomen vanwege of met een hoog risico op complicaties door influenza A en die de hoogste on vervulde medische behoefte hebben. Als een therapeutische optie bedoeld voor wereldwijd gebruik, is het bestuderen van pimodivir in combinatie met het SOC verantwoordelijk voor wereldwijde verschillen in de behandeling van deze populatie. In de gevallen waarin pimodivir wordt toegediend met een NAI SOC-optie, zal een additief effect van pimodivir op NAI-toediening alleen worden onderzocht bij personen met een hoog risico en gehospitaliseerd. Verder is het FLZ3002-onderzoeksontwerp gebaseerd op de erkenning dat lokale SOC-benaderingen, in het bijzonder NAI, enig voordeel kunnen hebben voor patiënten, zelfs als ze buiten het etiket worden gebruikt, zoals hierboven werd opgemerkt. Het ontwerp van de studie stelt de proefpersonen dus in staat potentiële voordelen te behalen van de huidige SOC-therapieën, terwijl ze ook het voordeel van pimodivir beoordelen. Pimodivir is onderzocht bij gezonde personen, bij personen die besmet zijn met een uitdagingsdosis influenza A en bij mensen die van nature met influenza zijn geïnfecteerd. Pimodivir was over het algemeen veilig en werd goed verdragen.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Turnhoutseweg 30
Beerse 2340
BE

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Turnhoutseweg 30
Beerse 2340
BE

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)

- Mannelijk of vrouwelijk, 13 tot en met 85 jaar oud. Opmerking: adolescente proefpersonen (13-17 jaar) worden ingesloten in geselecteerde landen en onderzoekscentra in overeenstemming met de daar geldende regelgeving.;
- Zich melden bij het ziekenhuis met symptomen die wijzen op de diagnose acute influenza met minstens 1 ademhalingssymptoom en minstens 1 systemisch symptoom, die beide minimaal de score 'matig' krijgen als het symptoom niet reeds aanwezig was voor het begin van de influenza, of, indien het symptoom al eerder bestond, een slechtere score krijgen dan gewoonlijk zoals gedetermineerd door deelnemers beoordeling op Module 1 van de Flu-iiQM en de "Pre-existing Symptom Questionnaire in de ePRO. Per categorie dienen de volgende symptomen aanwezig te zijn: ademhalingssymptomen: hoesten, keelpijn, neusverstopping; systemische symptomen: hoofdpijn, pijn in het lichaam, koortsig zijn, vermoeidheid.;
- Positieve test op een influenza A-infectie na begin van de symptomen, middels een diagnostische sneltest voor influenza (RIDT, rapid influenza diagnostic test) of, indien beschikbaar, middels een moleculair diagnostische PCR-analyse.;
- Geen medische zorg in een ziekenhuis vereist ten tijde van de keuring. Bezoek aan de spoedeisende hulp of ziekenhuisopname ter observatie gedurende 24 uur wordt niet gezien als ziekenhuisopname zolang niet is vastgesteld dat ziekenhuisopname noodzakelijk is.;
- Insluiting en start van behandeling met onderzoeksmiddel ≤ 72 uur na het begin van influenzasymptomen.;
- Proefpersonen van 13 t/m 65 jaar dienen daarnaast een of meer van de volgende aandoeningen te hebben:;- cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen (waaronder aangeboren hartaandoeningen, chronisch hartfalen, coronairlijden of beroerte; uitgezonderd geïsoleerde hypertensie).;- chronische longaandoeningen (bijv. astma, chronische obstructieve longziekte [COPD] of cystic fibrosis).;- verzwakt immuunsysteem als gevolg van ziekte of geneesmiddel (bijv. proefpersonen met humaan immunodeficiëntievirus [hiv], kanker of chronische lever- of nieraandoening, of proefpersonen die chronisch systemische steroïden gebruiken).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Meer dan 1 dosis antiviraal geneesmiddel tegen influenza hebben ontvangen (bijv. oseltamivir [OST] of zanamivir) of elke dosis ribavirine binnen 2 weken voorafgaand aan de eerste inname van het onderzoeksmiddel of intraveneuze (IV) peramivir meer dan 1 dag voorafgaand aan de keuring.;
- Niet bereid om regelmatig uitstrijkjes van de middelste neusschelp (MT) te laten maken of heeft een fysieke afwijking die de mogelijkheid om

regelmatige nasale MT-monsters te nemen beperkt.; • Instabiele angina pectoris of myocardinfarct binnen 30 dagen voorafgaand aan de keuring (inbegrepen).; • Aanwezigheid van klinisch significante hartaritmie, ongecontroleerde, instabiele atriale aritmie of aanhoudende ventriculaire aritmie of risicofactoren voor het ziektebeeld torsade de pointes.; • Bekende ernstige hepatitis aandoening (Child Pugh C Cirrhosis) of chronische hepatitis C-infectie die wordt behandeld met antivirale therapie.; • Ernstig immuungecompromitteerd naar de mening van de onderzoeker (bijv. bekende telling differentiatiecluster 4+ [CD4+] <200 cellen/mm³, absolute neutrofielentelling <750/mm³, eerste kuur chemotherapie voltooid binnen 2 weken voorafgaand aan de keuring, medische voorgeschiedenis van stamceltransplantatie binnen 1 jaar voorafgaand aan de keuring, medische voorgeschiedenis van een longtransplantatie).

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	20-09-2018
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Pimodivir
Generieke naam:	Pimodivir

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-04-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-09-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-11-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-11-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-12-2018

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	EUCTR2017-002217-59-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03381196
CCMO	NL64446.056.18

Resultaten

Einddatum onderzoek: 10-09-2020

Datum resultaten gemeld: 28-07-2021

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

Datum eerste publicatie onderzoek

02-02-2021

URL result

URL

Type

int

Naam

M2.2 Samenvatting voor de leek

URL

Internal documents

File