

Een fase 3 gerandomiseerde, dubbelblinde, Placebo-gecontroleerde, multicentrische studie om te evalueren de werkzaamheid en veiligheid van Pimodivir in combinatie met de standaard zorgbehandeling bij adolescenten, volwassenen en ouderen gehospitaliseerde patiënten

Gepubliceerd: 29-03-2018 Laatste bijgewerkt: 25-03-2025

Primaire doelstelling De primaire doelstelling is het beoordelen van de superioriteit van pimodivir in combinatie met standaardbehandeling in vergelijking met placebo in combinatie met standaardbehandeling op dag 6, met betrekking tot de klinische...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48779

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Janssen Influenza A_3001

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

Primair eindpunt

Het primaire eindpunt is de schaal voor ziekenhuisherstel zoals beoordeeld op dag 6.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

De secundaire eindpunten zijn:

- * Veiligheid en verdraagbaarheid gebaseerd op onderzoek van bijwerkingen (AEs), klinisch laboratoriumonderzoek, 12 afleidingen-elektrocardiogrammen (ECG's), vitale functies en perifere capillaire zuurstofverzadiging.
- * Tijdsduur vanaf de start van studie medicatie tot ontslag uit ziekenhuis en totale lengte van ziekenhuisopname.
- * Tijdsduur van opname op de IC tot ontslag van de IC en totale tijd op de IC.
- * Tijdsduur van start tot eind van kunstmatige beademing en totale tijd aan kunstmatige beademing.
- * De schaal voor ziekenhuisherstel zoals beoordeeld op elke afzonderlijke dag

vanaf dag 4 tot 14 (exclusief het primaire tijdpunt).

- * Tijd tot hervatting van dagelijkse bezigheden.
- * Incidentie van complicaties in verband met influenza na de start met onderzoeksmiddel.
- * Mortaliteit ongeacht de oorzaak.
- * Incidentie en duur van antibioticabehandeling.
- * Het aantal (deel) proefpersonen dat verlengde behandeling nodig heeft.
- * Het aantal (deel) proefpersonen dat opnieuw in het ziekenhuis moet worden opgenomen.
- * Het aantal (deel) proefpersonen dat op dag 6 niet in het ziekenhuis is opgenomen.
- * Tijd tot klinische respons.
- * Tijd tot respiratoire respons.
- * 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 bepaald door populatie-gebaseerde PK-analyse.
- * De aanvaardbaarheid van de pimodivirformule bij adolescenten, zoals gemeten aan de hand van een vragenlijst over smaak en inslikbaarheid.
- * Tijd tot negatief voor virus op basis van qRT-PCR en virusweek.
- * Viruslast in de tijd op basis van qRT-PCR en virusweek.
- * Het ontstaan van virale weerstand tegen pimodivir gedetecteerd door genotypering en/of fenotypering.

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 afhangt van de nauwkeurige voorspelling van de virusstammen voorafgaand aan elk influenzaseizoen of pandemie en omdat vaccins niet algemeen worden verstrekt, bestaat er jaarlijks nog een aanzienlijke ziektelast door influenza. Voor de behandeling van influenza zijn verschillende antivirale middelen ontwikkeld. De 2 hoofdklassen van antivirale middelen die tegen influenza worden gebruikt zijn de neuraminidaseremmers (NAI's) en de virale matrix 2-(M2-)eiwitremmers. Helaas hebben deze geneesmiddelen verschillende beperkingen en blijft er behoefte aan betere therapeutische opties voor de behandeling van influenza.

Onder een gewenst profiel van een nieuw antiviraal middel tegen influenza wordt verstaan: (1) snel begin van beschermende werking met daardoor een uitgebreid tijdvenster voor behandeling; (2) betere activiteit bij patiënten met een hoge viruslast; (3) remming van zowel de productie als de verspreiding van virus; (4) behoud van potentie tegen virusstammen die resistent zijn tegen neuraminidase- en M2-remmers; (5) veilig en goed verdragen. Pimodivir, een remmer van het virusreplatiecomplex, voldoet mogelijk aan al deze criteria

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

De primaire doelstelling is het beoordelen van de superioriteit van pimodivir in combinatie met standaardbehandeling in vergelijking met placebo in combinatie met standaardbehandeling op dag 6, met betrekking tot de klinische uitkomst op de schaal voor ziekenhuisherstel.

Onderzoeksofzet

Dit is een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid van pimodivir in combinatie met standaardbehandeling vs. placebo in combinatie met 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 in het ziekenhuis zijn opgenomen.

Een doelaantal van 600 in het ziekenhuis opgenomen proefpersonen met influenza infectie wordt willekeurig toegewezen in een 1:1-verhouding om 1 van de volgende behandelingen in dit onderzoek te ontvangen met een gepland aantal van 300 proefpersonen per behandelgroep. Het doel is minimaal ongeveer 60 adolescente proefpersonen in dit onderzoek in te sluiten in geselecteerde

landen en onderzoekscentra in overeenstemming met de daar geldende regelgeving. De randomisatie wordt gestratificeerd voor NEWS2 op baseline (4-5 of >5), type standaardbehandeling op baseline (al dan niet antivirale behandeling tegen influenza) en tijd sinds het begin van influenzasymptomen (eerste toediening onderzoeksmiddel binnen 72 uur of tussen 72 en 96 uur sinds het begin van influenzasymptomen). De onderzoekspopulatie moet ten minste 75% proefpersonen bevatten (75% van de totale geplande steekproefomvang van 600 proefpersonen) bij wie de eerste toediening van onderzoeksmiddel *72 uur plaatsvond sinds het begin van influenzasymptomen en bij de overige proefpersonen moet de eerste toediening van onderzoeksmiddel plaatsvinden tussen 72 en 96 uur sinds het begin van influenzasymptomen.

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

* Behandelgroep 2: pimodivir placebo bid gedurende 5 dagen + standaardbehandeling*

*Standaardbehandeling wordt bepaald door de onderzoeker op basis van de lokale praktijk, en kan onder meer bestaan uit antivirale middelen tegen influenza en/of alleen ondersteunende zorg. Een antiviraal middel tegen influenza als onderdeel van de standaardbehandeling kan niet worden veranderd (bijv. overschakelen op een ander antiviraal middel tegen influenza) of gestart tijdens de behandelingsperiode of verlengingsfase, behalve dat een antiviraal middel tegen influenza kan worden stopgezet in geval van een vermoedelijke bijwerking.

Onderzoeksmiddel wordt oraal ingenomen. Tijdens een ziekenhuisopname kunnen in geval van medische behoefte de tabletten met onderzoeksmiddel vóór inname in water worden opgelost (in geval van toediening via een neussonde of als de proefpersoon moeite heeft met het doorslikken van de tabletten).

Het onderzoek zal bestaan uit een keuring/bezoek bij baseline, een dubbelblinde behandelingsperiode van 5 dagen (met de mogelijkheid om de behandelingsperiode te verlengen) en een vervolgperiode van 23 dagen na de laatste doseringsdag. De gehele onderzoeksduur zal voor elke proefpersoon 28 dagen bedragen, behalve voor proefpersonen die de verlengde behandeling ontvangen. Voor hen duurt het onderzoek 33 dagen. Het onderzoek wordt als voltooid beschouwd met de voltooiing van de laatste onderzoeksprocedure voor de laatste proefpersoon die aan het onderzoek deelneemt.

Een onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole (Independent Data Monitoring Committee - IDMC) (IDMC) wordt voor dit onderzoek belast met het regelmatig monitoren van de werkzaamheids- en veiligheidsgegevens.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten moeten hun voorgeschreven doses onderzoeksmiddel innemen. Er zijn in dit onderzoek twee behandelgroepen: > Pimodivir 600 mg, 2 tabletten, tweemaal daags gedurende 5 dagen plus de standaardbehandeling > Placebo, 2 tabletten, tweemaal daags gedurende 5 dagen plus de standaardbehandeling > Dit kan door de hoofdonderzoeker met maximaal 5 extra dagen worden verlengd. Bovendien worden gegevens van hun medische voorgeschiedenis (waaronder de status van vaccinaties tegen influenza) en demografische

gegevens verzameld. Ze moeten een lichamelijk onderzoek en onderzoek van de vitale functies ondergaan. Vrouwelijke deelnemers krijgen een zwangerschapstest. Er zal een elektrocardiogram worden gemaakt. Er zal bloed, een neusuitstrijkje en urine worden verzameld

Inschatting van belasting en risico

Hoewel infectie met influenza A over het algemeen een zelfbeperkende ziekte is, kan het significante morbiditeit en mortaliteit veroorzaken en resulteren in ziekenhuisopname, vooral in bepaalde patiëntenpopulaties, zoals jongere of oudere personen.

Pimodivir wordt ontwikkeld voor de behandeling van patiënten die in het ziekenhuis worden opgenomen vanwege complicaties als gevolg van influenza A of met een hoog risico daarop, en bij wie de on vervulde medische behoefte het hoogst is. Als therapeutische optie die is bedoeld voor mondiaal gebruik zorgt onderzoek naar pimodivir in combinatie met de standaardbehandeling voor wereldwijde verschillen in de behandeling van deze populatie. In geval pimodivir met een standaardoptie van NAI wordt toegediend, zal een additieve werking van pimodivir ten opzichte van toediening van NAI alleen worden onderzocht bij hoogrisico- en in het ziekenhuis opgenomen proefpersonen. Verder is de opzet van het onderzoek FLZ3001 gebaseerd op het uitgangspunt dat lokale standaardbenaderingen, met name NAI, van enig voordeel kunnen zijn voor patiënten, zelfs bij off-label gebruik, zoals hierboven opgemerkt. Door de opzet van het onderzoek kunnen proefpersonen dus mogelijke voordelen verkrijgen van de huidige standaardtherapieën, terwijl ook het voordeel van pimodivir wordt beoordeeld.

Pimodivir is onderzocht bij gezonde proefpersonen, bij proefpersonen die zijn geïnfecteerd met een provocatiedosis influenza A en bij proefpersonen die natuurlijk zijn geïnfecteerd met influenza. Pimodivir was over het algemeen veilig en werd goed verdragen.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Turnhoutseweg 30 Turnhoutseweg 30
- Beerse 2340
BE

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Turnhoutseweg 30 Turnoutseweg 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.
- * Positief getest op influenza A-infectie na het begin van symptomen met behulp van een op polymerase-kettingreactie (PCR) gebaseerde of andere snelle moleculaire diagnostische assay.
- * Ziekenhuisopname is noodzakelijk voor de behandeling van influenza-infectie en/of voor de behandeling van complicaties van influenza-infectie (bijv. radiologische tekenen van aandoening van de lagere luchtwegen, septische shock, betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel [CZS], myositis, rabdomyolyse, acute verergering van chronische nierziekte, ernstige dehydratatie, myocarditis, pericarditis, ischemische hartziekte, verergering van onderliggende chronische pulmonaire ziekte, waaronder astma, chronische obstructieve pulmonaire ziekte [COPD], decompensatie van eerder onder controle gebrachte diabetes mellitus), waaronder proefpersonen die zijn opgenomen op de intensivereafdeling (IC). Opmerking: voor de toepassing van het protocol komen proefpersonen die ter observatie zijn opgenomen met een verwachte opnameduur van meer dan 24 uur in aanmerking voor insluiting.
- * Insluiting en start van behandeling met onderzoeksmiddel *96 uur na het begin van influenzasymptomen.
- * Aan een invasieve mechanische ventilatie zijn of heeft een SpO₂ <94% bij inhalatie van kamerlucht tijdens screening. Proefpersonen met een bekende pre-influenza-SpO₂ <94% moeten een afname van de SpO₂ *3% hebben ten opzichte

van de pre-influenza-SpO₂.

* Heeft bij de keuring/op baseline een National Early Warning Score (NEWS2) *4.
Zie het protocol voor de volledige lijst van inclusiecriteria.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Heeft binnen 2 weken vóór de eerste inname van onderzoeksmiddel meer dan 3 doses antiviraal geneesmiddel tegen influenza (bijv. oseltamivir [OST] of zanamivir) of een dosis ribavirin ontvangen. Heeft meer dan één dag vóór de keuring intraveneus (IV) peramivir ontvangen.
- * Niet bereid om regelmatige 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.
- * Onstabiele angina pectoris of myocardinfarct binnen 30 dagen vóór de keuring (inbegrepen).
- * Aanwezigheid van klinisch significante hartaritmie, ongecontroleerde, onstabiele 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 hepatitis C 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 vóór de keuring, medische voorgeschiedenis van stamceltransplantatie binnen 1 jaar vóór de keuring, een medische voorgeschiedenis van een longtransplantatie).
Zie het protocol voor de volledige lijst van exclusiecriteria.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 07-03-2019
Aantal proefpersonen: 26
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Pimodivir
Generieke naam: Pimodivir

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-03-2018
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: 13-11-2018
Soort: Amendement
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)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	31-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	01-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	30-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-10-2019

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	EUCTR2017-002156-84-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03376321
CCMO	NL62660.056.18

Resultaten

Einddatum onderzoek: 28-08-2020

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