

# Een open-label onderzoek om eenmalige en meermalige doseringen, farmacokinetiek, veiligheid en verdraagbaarheid, en klinische uitkomsten van intraveneus toegediend zanamivir te onderzoeken bij neonaten en kinderen onder 6 maanden oud, die een bevestigde gecompliceerde influenza-infectie hebben.

Gepubliceerd: 29-10-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Het beschrijven van de farmacokinetiek tot steady state van eenmalige en meervoudige doses intraveneus zanamivir bij in het ziekenhuis opgenomen pasgeboren baby's en zuigelingen jonger dan 6 maanden oud met een influenza infectie. Secundair Het...

|                             |                          |
|-----------------------------|--------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO          |
| <b>Status</b>               | Werving nog niet gestart |
| <b>Type aandoening</b>      | Virale infectieziekten   |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek    |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON50842

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

200925 - Influenza

### Aandoening

- Virale infectieziekten

## **Synoniemen aandoening**

Influenza ; Griep

## **Betreft onderzoek met**

Mensen

## **Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** GlaxoSmithKline

**Overige ondersteuning:** GlaxoSmithKline B.V.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** Griep, Intraveneus, Neonaten en kinderen <6 maanden, Zanamivir

## **Uitkomstmaten**

### **Primaire uitkomstmaten**

Oppervlak onder de serumconcentratie tijdcurve (AUC)

Maximale serumconcentratie (C<sub>max</sub>)

Klaring (CL)

Terminale halfwaardetijd (t<sub>1/2</sub>)

### **Secundaire uitkomstmaten**

Bijwerkingen

Lichaamsfuncties waaronder hartfrequentie, zuurstofsaturatie,

ademhalingsfrequentie en temperatuur

Kwantitatieve virale belasting in de loop van de tijd en ten opzichte van de uitgangssituatie

Virale gevoeligheid voor zanamivir in de uitgangssituatie en, als er een virusweek kan

worden gemaakt, op latere tijdstippen tijdens het onderzoek

Nucleotide sequentieanalyse voor het vaststellen van het optreden van

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Influenza infecties blijven een belangrijk punt van zorg voor de volksgezondheid, met seizoensgebonden uitbraken en pandemieën die wereldwijd tot aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit leiden. Naar schatting leidt seizoensinfluenza elk jaar wereldwijd tot 3-5 miljoen gevallen van ernstige ziekte en 290.000 tot 650.000 gevallen van ademhalingsgerelateerd overlijden. In ontwikkelde landen lopen elk jaar tussen de 3% en 11% van de kinderen van <2 jaar een influenzagerelateerde ziekte op. Dit leidt tot een grote belasting van de eerste- en tweedelijnszorg.

Het grootste deel van de klinische ervaring met de toediening van intraveneus zanamivir aan pediatrische patiënten komt uit het pediatrische cohort van het fase II onderzoek (NAI113678, Bradley, 2017). Hieraan deden 71 proefpersonen van 6 maanden tot <18 jaar mee. Pediatrische en adolescente proefpersonen (6 maanden-18 jaar) kregen een op leeftijd aangepaste, op gewicht gebaseerde dosis, bedoeld om te zorgen voor een systemische blootstelling die vergelijkbaar is met de blootstelling van volwassenen bij een dosis van 600 mg. De dosisaanpassingen bij pediatrische proefpersonen op basis van leeftijd, gewicht en nierfunctie leidde tot oppervlakken onder de curve (AUC\*s) die vergelijkbaar waren met die van volwassenen. In het pediatrische cohort kwam het veiligheidsprofiel van intraveneus zanamivir overeen met het profiel dat werd verwacht bij kinderen met ernstige influenza. Er werden geen nieuwe veiligheidssignalen aangetroffen bij pediatrische patiënten in vergelijking met volwassen patiënten.

Klinische laboratoriumtests, elektrocardiogrammen (ECG\*s) en gegevens over lichaamsfuncties wezen niet op een patroon van negatieve bevindingen gerelateerd aan de behandeling met intraveneus zanamivir bij pediatrische/adolescente patiënten in vergelijking met volwassen patiënten. In dit onderzoek werd vastgesteld dat kinderen die bij de aanvang van deelname ernstigere influenza hadden, een minder gunstige klinische verbetering lieten zien. Bij het merendeel van de in dit onderzoek behandelde kinderen was sprake van klinische verbetering tijdens de behandelkuur. De behandeling met intraveneus zanamivir werd in verband gebracht met een antiviraal effect bij pediatrische patiënten.

Hoewel deelnemers van <6 maanden niet in aanmerking kwamen voor deelname aan afgeronde klinische onderzoeken van GSK naar intraveneus zanamivir, zijn patiënten van <6 maanden wel behandeld met zanamivir als waterige oplossing in het \*compassionate use\* programma (CUP). Het CUP werd in 2009 gestart om

zanamivir als waterige oplossing (intraveneuze toediening of als verneveling) op \*named patient\* basis te verstrekken. Sinds 6 mei 2019, de einddatum van het CUP, zijn >4000 verzoeken ingediend voor zanamivir als waterige oplossing, waaronder voor 406 patiënten <18 jaar. Meer dan 96% van de patiënten kreeg zanamivir intraveneus. Ten minste 20 patiënten in het CUP waren 0 6 maanden oud (van wie er 12 te vroeg werden geboren na een zwangerschapsduur van 23 35 weken).

## **Doel van het onderzoek**

Het beschrijven van de farmacokinetiek tot steady state van eenmalige en meervoudige doses intraveneus zanamivir bij in het ziekenhuis opgenomen pasgeboren baby\*s en zuigelingen jonger dan 6 maanden oud met een influenza infectie.

### **Secundair**

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van intraveneus zanamivir bij in het ziekenhuis opgenomen pasgeboren baby\*s en zuigelingen jonger dan 6 maanden oud met een influenza infectie.

Het onderzoeken van de klinische virologie voor, tijdens en na behandeling met intraveneus zanamivir.

### **Verkenkend**

Het beoordelen van de klinische uitkomsten na behandeling met intraveneus zanamivir.

## **Onderzoeksopzet**

Dit wordt een open label, multicenter onderzoek met één groep bij pasgeboren baby\*s en zuigelingen jonger dan 6 maanden oud met een gecompliceerde influenza infectie. Te vroeg geboren baby\*s en zuigelingen komen in aanmerking voor inclusie, maar moeten een postmenstruele leeftijd (Post-Menstrual Age, PMA) van minimaal 28 weken hebben.

De onderzoeksdeelname duurt in totaal maximaal 24 dagen voor elke deelnemer, bestaand uit een periode van onderzoeksbehandeling van maximaal 10 dagen en een vervolgperiode na de behandeling van 14 dagen.

De behandeling duurt in eerste instantie 5 dagen. Voor een specifieke proefpersoon kan de behandelkuur van 5 dagen echter worden verlengd met nog eens maximaal 5 dagen als de klinische symptomen, patiëntkenmerken of virologische tests, zoals beoordeeld door de onderzoeker, een langere behandeling rechtvaardigen.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

De eerste dosis intraveneus zanamivir wordt bepaald aan de hand van PMA/gecorrigeerde

leeftijd en lichaamsgewicht. De onderhoudsdosis en de periode tussen de eerste dosis en daaropvolgende tweedagelijkse onderhoudsdosis wordt verder bepaald aan de hand van de nierfunctie. Als de behandeling langer duurt dan 5 dagen, wordt tijdens de behandelperiode de nierfunctie gecontroleerd voor dosisaanpassing, indien nodig. Als de eerste dosis >s ochtends op dag 1 wordt toegediend, komt de behandeldag voor het tweedagelijkse schema met onderhoudsdoses overeen met die kalenderdag. Als de eerste dosis intraveneus zanamivir echter >s middags of >s avonds op dag 1 wordt toegediend, bestaat bij het tweedagelijkse schema met onderhoudsdoses één behandeldag uit twee kalenderdagen.

## **Inschatting van belasting en risico**

De gegevens zijn gebaseerd op informatie van patiënten, variërend van baby\*s ouder dan 6 maanden tot volwassenen. Een aantal effecten kan niet worden waargenomen bij baby\*s, maar moeten worden vermeld om een zo compleet mogelijk overzicht te bieden.

Er kunnen ernstige huid en allergische reacties optreden met zanamivir, maar er is niet genoeg informatie beschikbaar om de waarschijnlijkheid hiervan in te kunnen schatten. De arts is alert op:

- zeer ernstig huidreacties zoals huiduitslag, die blaren kan veroorzaken die mogelijk wijd verbreid zijn en waarbij zich onder andere huidschildering kan voordoen.
- ernstige allergische reacties, met onder meer kenmerken als jeukende huiduitslag, zwelling van gezicht, keel of tong, ademhalingsproblemen, duizeligheid en braken.

Vaak voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 mensen

- diarree
- schade aan levercellen (hepatocellulair letsel).
- huiduitslag

Soms voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 mensen

- jeukende, bobbelige huiduitslag (galbulten).

Soms voorkomende bijwerkingen die mogelijk in bloedonderzoek bij de baby worden aangetoond:

- een toename van het niveau van de lever of botenzymen (verhoogde alkalische fosfatase).

Bijwerkingen waarvan niet bekend is hoe waarschijnlijk het is dat ze optreden

- vreemd gedrag
- zien, horen of voelen van dingen die er niet zijn
- verward denken
- toevallen (insulten)
- minder alert zijn of niet reageren op harde geluiden of geschud worden

Een ernstige griep kan deze symptomen veroorzaken. Het is niet bekend of zanamivir deze bijwerkingen ook kan veroorzaken. Ze treden doorgaans vroeg op tijdens de ziekte en gaan snel over. Ze zijn waargenomen bij kinderen met griep die zanamivir gebruikten en bij kinderen met griep die geen zanamivir gebruikten.

Onderzoeksprocedure:

Wanneer een bloedmonster wordt afgenomen bij de baby kan de baby zich duizelig voelen of last krijgen van lichte pijn, irritatie of roodheid op de afnameplaats. In zeldzame gevallen kunnen baby\*s een infectie krijgen.

## Contactpersonen

### Publiek

GlaxoSmithKline

Van Asch van Wijckstraat 55H  
Amersfoort 3811 LP  
NL

### Wetenschappelijk

GlaxoSmithKline

Van Asch van Wijckstraat 55H  
Amersfoort 3811 LP  
NL

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)  
Pasgeborenen

Prematuren (< 37 weken zwangerschap)

## **Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)**

1. Pasgeboren baby\*s en zuigelingen die jonger zijn dan 6 maanden (gecorrigeerde leeftijd). Te vroeg geboren baby\*s en zuigelingen komen in aanmerking voor inclusie, maar moeten een postmenstruele leeftijd (Post-Menstrual Age, PMA) van minimaal 28 weken hebben.
2. Deelnemers die in het ziekenhuis zijn opgenomen met een influenza infectie.
3. Deelnemers met een hoog risico op verminderde orale geneesmiddelabsorptie, gepresenteerd door een disfunctie van meerdere organen (disfunctie van ten minste 2 organen, zoals gedefinieerd door de behandelende arts).
4. Lichaamsgewicht  $\geq 1$  kg.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. Deelnemers van wie bekend is of vermoed wordt dat ze overgevoelig zijn voor een van de bestanddelen van het onderzoeksmiddel.
2. Deelnemers met een ziekteproces dat waarschijnlijk onomkeerbaar is.
3. Leverfunctie:  
Proefpersonen op wie in de uitgangssituatie de volgende criteria van toepassing zijn:  
ALT  $\geq 3 \times$  ULN met bilirubine  $\geq 2 \times$  ULN, of geïsoleerde bilirubine  $\geq 2 \times$  ULN en  $> 50\%$  directe bilirubine, of ALT  $\geq 5 \times$  ULN  
Huidige, of chronische voorgeschiedenis van, leverziekte of bekende lever of galwegafwijkingen.
4. Deelnemers die een gelijktijdige behandeling met een ander antiviraal middel tegen influenza nodig hebben.
5. Deelnemers die in de 30 dagen voorafgaand aan de uitgangssituatie hebben meegedaan aan een onderzoek waarbij ze een onderzoeksmiddel hebben gebruikt.
6. Uit huis geplaatst kind (Child in Care, CiC), zoals hieronder gedefinieerd:
  - Een kind dat door een rechtbank, de overheid of een overheidsinstelling, handelend in overeenstemming met de door wet of regelgeving verleende bevoegdheden, onder toezicht of bescherming is geplaatst van een bureau, organisatie, instelling of dienst.
  - De definitie van een CiC kan ook van toepassing zijn op een kind voor wie gezorgd wordt door pleegouders of op een kind dat in een verzorgingstehuis of instelling woont, mits de regeling valt binnen de hierboven gegeven definitie. De definitie van CiC omvat niet een kind dat geadopteerd is of aan wie een wettelijke voogd is toegewezen.
7. Patiënten die worden behandeld met extracorporele membraanoxygenatie (ECMO) of hemofiltratie.

8. Deelnemers die positief zijn voor SARS-CoV-2, zoals vastgesteld door een diagnostische test, bij screening.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                 |                         |
|-----------------|-------------------------|
| Fase onderzoek: | 2                       |
| Type:           | Interventie onderzoek   |
| Blinding:       | Open / niet geblindeerd |
| Controle:       | Geen controle groep     |
| Doel:           | Behandeling / therapie  |

### Deelname

|                         |                          |
|-------------------------|--------------------------|
| Nederland               |                          |
| Status:                 | Werving nog niet gestart |
| (Verwachte) startdatum: | 21-01-2021               |
| Aantal proefpersonen:   | 3                        |
| Type:                   | Verwachte startdatum     |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | DECTOVA                                                |
| Generieke naam: | zanamivir IV                                           |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                                      |
|---------------------|--------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 29-10-2020                           |
| Soort:              | Eerste indiening                     |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 13-04-2021                           |

|                     |                                      |
|---------------------|--------------------------------------|
| Soort:              | Eerste indiening                     |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 04-12-2021                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 13-12-2021                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |

## 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        | EUCTR2019-001588-63-NL                   |
| CCMO           | NL75414.091.20                           |
| Ander register | www.gsk-clinicalstudyegister.com; 200925 |