

Een gerandomiseerd, gecontroleerd fase 2b-onderzoek om GS*5806 te evalueren bij ontvangers van een longtransplantaat (LT) met een respiratoir syncytieel virus (RSV) infectie

Gepubliceerd: 02-11-2016 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is: * het effect van presatovir (GS-5806) op de nasale virale belasting voor RSV evalueren bij RSV-positieve ontvangers van een LT met acute respiratoire symptomen De secundaire doelstellingen van dit...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43361

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GS-US-218-1797

Aandoening

- Virale infectieziekten
- Luchtweginfecties

Synoniemen aandoening

luchtweginfectie, RSV infectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gilead Sciences

Overige ondersteuning: Gilead Sciences;INC. 333 Lakeside Drive. Foster City;CA 94404

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: GS 5806, long transplantatie, RSV infectie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De co-primaire eindpunten van de werkzaamheid zijn:

- * Tijdgewogen gemiddelde verandering in de virale belasting log₁₀ van dag 1/baseline tot en met dag 7 (DAVG7), zoals met RT-qPCR gemeten in neusswabs bij proefpersonen in de FAS (full analysis set)
- * Tijdgewogen gemiddelde verandering in de virale belasting log₁₀ van dag 1/baseline tot en met dag 7 (DAVG7), zoals met RT-qPCR gemeten in neusswabs in een subgroep van proefpersonen in de FAS bij wie de RSV-symptomen vóór de eerste dosis onderzoeksmedicatie * mediaan hebben geduurd

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten zijn:

- * Tijdgewogen gemiddelde verandering in FLU-PRO-score van dag 1/baseline tot en met dag 7
- * Procentuele verandering van onderzoeksdag 1/baseline in % voorspelde waarde voor FEV1 op dag 28/einde van het onderzoek

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

2 - Een gerandomiseerd, gecontroleerd fase 2b-onderzoek om GS*5806 te evalueren bij ... 29-06-2025

Gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waarin het effect van presatovir op de werkzaamheid, PK, veiligheid en verdraagbaarheid wordt geëvalueerd bij ontvangers van een LT met een RSV-infectie.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is:

- * het effect van presatovir (GS-5806) op de nasale virale belasting voor RSV evalueren bij RSV-positieve ontvangers van een LT met acute respiratoire symptomen

De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- * Het effect van presatovir op de klinische sequelae van RSV-infectie en op metingen van de longfunctie evalueren
- * De farmacokinetiek (PK), veiligheid en verdraagbaarheid van presatovir evalueren

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek waarin het effect van presatovir op de werkzaamheid, PK, veiligheid en verdraagbaarheid wordt geëvalueerd bij ontvangers van een LT met een RSV-infectie.

Alle proefpersonen mogen naast het onderzoeksmiddel de standaardzorg krijgen voor RSV-infectie conform de lokale medische praktijk.

De proefpersonen worden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 om ofwel presatovir te krijgen toegediend in een dosis van 200 mg op dag 1/baseline, gevolgd door een dosis van 100 mg per dag op dag 2 tot en met 14, ofwel een overeenkomende placebo eenmaal per dag gedurende in totaal 14 dagen. Alle proefpersonen worden gestratificeerd op basis van 2 factoren:

- * Behandeling van RSV-infectie (ja of nee) met ribavirine (oraal, intraveneus of verneveld)

- * Gebruik van palivizumab of intraveneus immunoglobuline (IVIG) (ja of nee)

Tijdens het gesprek over de geïnformeerde toestemming krijgen de proefpersonen de volgende opties aangeboden:

- * Deelnemen aan een optionele DNA-monstername voor mogelijke farmacogenetische onderzoeken

- * Deelnemen aan een optionele verlengde virale controle met wekelijks afname van een neusswab gedurende een aanvullende periode van 28 dagen na dag 28/einde van het onderzoek (tot dag 56). Deze monstername wordt gebruikt om de duur van de virale shedding te beoordelen en wordt alleen toegepast als de neusswab van dag 21 in een PCR-test positief is of twijfelachtig voor RSV.

- * Deelnemen aan afname van optionele neusswabs voor analyses van genexpressie op dag 1/baseline, 5, 7 en 21

- * Deelnemen aan een optioneel gegevensregister van 48 weken waarin klinische gegevens op lange termijn worden opgenomen, om de mogelijke verbanden tussen RSV-infectie (en behandeling) en het ontstaan van complicaties van de longtransplantatie te verkennen

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen worden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 om ofwel presatovir te krijgen toegediend in een dosis van 200 mg op dag 1/baseline, gevolgd door een dosis van 100 mg per dag op dag 2 tot en met 14, ofwel een overeenkomende placebo eenmaal per dag gedurende in totaal 14 dagen.

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

- Bloed afname: 6x
- Vragen en vragenlijsten: elke visite
- Nasale afname: elke visite
- PK afname: 4x
- ECG: 2 of 3x
- saturatie: 9x
- spirometrie: 9x

Aan het gebruik van presatovir zijn risico's verbonden.

Presatovir is gegeven aan bijna 340 volwassenen, onder wie 294 gezonde volwassen vrijwilligers. Volwassenen werden maar liefst 7 dagen met presatovir behandeld. Geen van de met presatovir behandelde gezonde volwassenen ondervond een ernstige geneesmiddelgerelateerde bijwerking of een bijwerking die leidde tot stopzetting van deelname aan het onderzoek. Hieronder staan de vaak en minder vaak waargenomen bijwerkingen gemeld door gezonde vrijwilligers die presatovir kregen.

Meest waargenomen

- * Bloedneus (8%)
- * Diarree (4%)

Minder waargenomen

- * Huiduitslag (jeuk) (3%)
- * Hoofdpijn (3%)
- * Lagere waarde bij ademhalingsstest (3%)
- * Obstipatie (verstopping) (3%)

Deze bijwerkingen waren over het algemeen licht. De meeste gevallen van een bloedneus en jeukende huiduitslag werden veroorzaakt door onderzoeksgelateerde procedures zoals neusuitstrijkjes en hechttape, en niet door het onderzoeksgeneesmiddel.

Contactpersonen

Publiek

Gilead Sciences

Flowers Building, Granta Park, Abington -
Cambridge CB21 6GT
GB

Wetenschappelijk

Gilead Sciences

Flowers Building, Granta Park, Abington -
Cambridge CB21 6GT
GB

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) Mannen en vrouwen *18 jaar die een LT hebben gekregen (één of dubbele) of een hart-/longtransplantaat > 90 dagen vóór de screening
- 2) RSV-positiviteit bevestigd met lokaal uitgevoerde polymerasekettingreactietest (PCR-test) (te beginnen vanaf wanneer het monster van de bovenste of onderste luchtweg is verkregen) * 7 dagen vóór toediening van het onderzoeksmiddel op dag 1/baseline
- 3) Ontstaan of acute verergering, als het symptoom chronisch is, van ten minste 1 van de volgende ademhalingssymptomen * 7 dagen vóór toediening van het onderzoeksmiddel op dag 1/baseline: verstopte neus, oorpijn, loopneus, hoest, keelpijn, kortademigheid of

5 - Een gerandomiseerd, gecontroleerd fase 2b-onderzoek om GS*5806 te evalueren bij ... 29-06-2025

piepende ademhaling

- 4) Informatie- en toestemmingsformulier ondertekend en gedateerd door de proefpersoon
- 5) Een negatieve lokaal uitgevoerde zwangerschapstest op urine of serum voor vrouwen die bij de screening de vruchtbare leeftijd hebben, binnen 1 dag vóór toediening van het onderzoeksmiddel. De resultaten van een lokaal uitgevoerde zwangerschapstest verkregen vóór de screening, indien beschikbaar, mogen worden gebruikt, op voorwaarde dat de test is gedaan binnen 1 dag vóór toediening van het onderzoeksmiddel.
- 6) Mannelijke proefpersonen en vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd die heteroseksuele geslachtsgemeenschap hebben, dienen erin toe te stemmen (een) in het protocol gespecificeerde anticonceptiemethode(n) te gebruiken zoals beschreven in bijlage 6
- 7) In staat en bereid zijn de nodige onderzoeksprocedures te ondergaan

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Gebruik van niet-verhandelde (in de betreffende regio) onderzoeksmiddelen binnen 30 dagen, OF gebruik van experimentele monoklonale anti-RSV-antistoffen binnen 4 maanden of 5 halfwaardetijden voor de screening, afhankelijk van welke periode het langst is, OF gebruik van eerdere experimentele RSV-vaccins
 - 2) Gebruik van een sterke of matige inductor van het cytochroom P450-enzym (CYP) met inbegrip van maar niet beperkt tot rifampine, sint-janskruid, carbamazepine, fenytoïne, efavirenz, bosentan, etravirine, modafinil en nafcilline, binnen 2 weken vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel
 - 3) Gebruik van een van de volgende lymfolytische behandelingen binnen het vermelde tijdsbestek: antithymocytenoglobuline (ATG), < 3 maanden; antilymfoblastoglobuline (ALG), < 3 maanden; muromonab CD3 (OKT3), < 3 maanden; rituximab < 6 maanden; alemtuzumab < 9 maanden
- Betreffende de voorgeschiedenis van het transplantaat:
- 4) Ontvanger van een ander orgaantransplantaat vóór de screening, met uitzondering van een LT (één of dubbele) of een hart-/longtransplantaat
 - 5) Ontvanger van een transplantatie van hematopoëtische cellen ongeacht het tijdstip
 - 6) Aanwezigheid van BOS stadium 3 bij de screening gedefinieerd als een FEV1 van 50% of minder van de baseline
- Betreffende de medische toestand bij de screening:
- 7) Ademhalingsfalen waarvoor invasieve kunstmatige beademing noodzakelijk is
 - 8) Tekenen van shock waarvoor vasopressoren noodzakelijk zijn
 - 9) Bekend virale co-infectie (met inbegrip van maar niet beperkt tot influenza, metapneumovirus, humaan rinovirus, para-influenzavirus, cytomegalovirus of coronavirus) in de bovenste of onderste luchtwegen * 14 dagen vóór de screening, tenzij besproken met de medische toezichthouder en aanvaardbaar geacht
 - 10) Actieve systemische infectie of besmettelijke longontsteking van welke etiologie ook (d.w.z. bacterie, virus [ander dan RSV] of schimmel), met inbegrip van aspiratiepneumonie, die klinisch significant wordt geacht door de onderzoeker, tenzij besproken met de medische toezichthouder en aanvaardbaar geacht
 - 11) Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven

12) Tekenend van een recent en snel verslechterende longfunctie, die is opgetreden voordat de huidige virale infectie van de luchtwegen is ontstaan, met inbegrip van maar niet beperkt tot: acute afstoting van longallograft, snelle progressie van CLAD en rCLAD (zoals bepaald door de onderzoeker)

13) Een aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, volledige deelname aan dit onderzoek zou voorkomen of de evaluatie van de eindpunten van het onderzoek zou verstoren

Betreffende allergieën:

14) Bekende overgevoeligheid of allergie voor het onderzoeksmiddel, de metabolieten of hulpstoffen daarvan (microkristallijne cellulose, mannitol, croscarmellose natrium, magnesiumstearaat, polyvinylalcohol, titaandioxide, polyethyleenglycol en talk)

15) Voorgeschiedenis van overgevoeligheid, anafylactische reactie, Stevens-johnsonsyndroom of toxische epidermale necrolyse in reactie op sulfageneesmiddelen

Betreffende laboratoriumwaarden:

16) Klinisch significante nierdisfunctie zoals gedefinieerd door:

Een geschatte glomerulusfiltratiesnelheid (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m² zoals berekend met de parametervergelijking van onderzoek Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 4, verkregen door laboratoriumbepalingen bij de screening of via lokaal uitgevoerde laboratoriumbepalingen verkregen * 7 dagen vóór de screening. De eGFR kan handmatig worden berekend of de gemelde eGFR-waarde kan worden gebruikt, maar een automatisch berekende eGFR moet zijn berekend met de MDRD-vergelijking.

17) Klinisch significante afwijkingen van de leverfunctietest zoals gedefinieerd door een ALAT of ASAT > 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) verkregen door laboratoriumbepalingen bij de screening of via lokaal uitgevoerde laboratoriumbepalingen verkregen * 7 dagen vóór de screening

18) Klinisch significante stijging van totale bilirubine (TB), zoals bepaald door de onderzoeker

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: 27-01-2017
Aantal proefpersonen: 2
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: presatovir
Generieke naam: presatovir

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-11-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-12-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-01-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2015-002287-16-NL
CCMO	NL59391.078.16