

Een fase 2b, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek in meerdere centra ter evaluatie van de antivirale effecten, farmacokinetiek, veiligheid en verdraagbaarheid van GS-5806 bij ontvangers van hematopoïetische celtransplantaties (HCT) met respiratoir syncytieel virus (RSV)-infectie van de bovenste luchtwegen

Gepubliceerd: 04-12-2014 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

De co-primaire doelstellingen van dit onderzoek zijn als volgt:* Het evalueren van het effect van presatovir (GS-5806) op de virale belasting van RSV en ontwikkeling van complicatie in de onderste luchtwegen (lower respiratory tract complication,...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bovenste luchtwegaandoeningen (excl. infecties)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44310

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GS-US-218-0108

Aandoening

- Bovenste luchtwegaandoeningen (excl. infecties)

Synoniemen aandoening

hematopoïetische stamceltransplantatie ontvangers met verkoudheidsvirus infectie van de bovenste luchtwegen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gilead Sciences, Inc.

Overige ondersteuning: Gilead Sciences;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bovenste luchtwegen, dubbelblind, placebogecontroleerd, respiratoir syncytieel virus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De co-primaire eindpunten zijn:

- * De tijdgewogen gemiddelde verandering in nasale virale belasting van RSV (log10 kopieën/ml) ten opzichte van de uitgangswaarde (dag 1) tot dag 9 zoals gemeten door middel van RT-qPCR.
- * Percentage proefpersonen dat tot en met dag 28 een LRTC ontwikkelt, gedefinieerd als één van de onderstaande, zoals bepaald door de beoordelingscommissie:
 - *- Primaire RSV-infectie van de onderste luchtwegen (LRTI)
 - *- Secundaire bacteriële LRTI
 - *- Infectie van de onderste luchtwegen als gevolg van ongewone pathogenen
 - *- Complicatie van de onderste luchtwegen van onbekende etiologie

Secundaire uitkomstmaten

Het secundair eindpunt is het percentage proefpersonen dat respiratoir falen ontwikkelt (door om het even welke oorzaak) waarvoor kunstmatige beademing nodig is (invasief of niet-invasief) of mortaliteit door alle oorzaken tot en met dag 28.

De verkennende eindpunten zijn:

- * Respiratoir syncytieel virus log₁₀ virale belasting en verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in RSV log₁₀ virale belasting in de neusuitstrijkjes
- * Tijdgewogen gemiddelde log₁₀ virale belasting van RSV en tijdgewogen verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in log₁₀ virale belasting van RSV in de neusuitstrijkjes
- * Percentage proefpersonen met detecteerbaar RSV in de neusuitstrijkjes
- * Respiratoir syncytieel virus log₁₀ virale belasting en verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in RSV log₁₀ virale belasting in het bloed
- * Tijdgewogen gemiddelde RSV log₁₀ virale belasting en tijdgewogen verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in RSV log₁₀ virale belasting in het bloed
- * Percentage proefpersonen met detecteerbaar RSV in het bloed
- * Percentage proefpersonen dat tegen dag 28 aanvullende O₂ (* 2 l/min voor > 24 uur) nodig heeft
- * Percentage proefpersonen bij wie de O₂-saturatie op dag 28 tot * 88% valt
- * O₂-verzadiging en verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in O₂-verzadiging

- * Tijdgewogen gemiddelde O2-verzadiging en tijdgewogen gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in O2-verzadiging
- * FLU-PRO-score en verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de FLU-PRO-score
- * Tijdgewogen gemiddelde en tijdgewogen gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de FLU-PRO-score
- * Aantal dagen opgenomen in het ziekenhuis tot en met dag 28
- * Percentage proefpersonen dat tot en met dag 28 IZ-zorg of een equivalent van IZ-zorg nodig heeft
- * Aantal dagen zonder aanvullende O2 tot en met dag 28

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zie Pagina 23 van het Protocol, hoofdstuk 1.1. Background.

Doel van het onderzoek

De co-primaire doelstellingen van dit onderzoek zijn als volgt:

- * Het evalueren van het effect van presatovir (GS-5806) op de virale belasting van RSV en ontwikkeling van complicatie in de onderste luchtwegen (lower respiratory tract complication, LRTC) bij RSV-positieve autologe of allogene HCT-ontvangers met acute symptomen van infecties van de bovenste luchtwegen (upper respiratory tract infection, URTI)

De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn als volgt:

- * Het evalueren van het effect van presatovir op de progressie naar respiratoir falen of mortaliteit door alle oorzaken
- * Het evalueren van de farmacokinetiek (pharmacokinetics, PK), veiligheid en verdraagbaarheid van presatovir

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek ter evaluatie van

het effect van presatovir (GS-5806) op de werkzaamheid, FK, veiligheid en verdraagbaarheid bij HCT-ontvangers met RSV-URTI.

Alle proefpersonen mogen worden behandeld volgens de zorgstandaard voor RSV-infectie in hun lokale medische praktijk, in aanvulling op het onderzoeksgeneesmiddel (investigational medicinal product, IMP).

Proefpersonen worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 om IMP te krijgen (presatovir of placebo) en worden gestratificeerd volgens 2 factoren:

- 1) Aanwezigheid of afwezigheid van lymfopenie, gedefinieerd als een lymfocytentelling < 200 cellen/ μ l versus ≥ 200 cellen/ μ l bloed
- 2) Behandeling van RSV-infectie (ja of nee) met ribavirine (oraal, intraveneus of verneveld)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen worden gerandomiseerd om presatovir of placebo te krijgen (oraal of via nasogastrische sonde)

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan een onderzoek brengt risico's met zich mee. Eén risico is dat u een geneesmiddel krijgt dat uw ziekte niet helpt behandelen of dat uw aandoening of ziekte erger maakt. Een ander risico is dat er mogelijk bijwerkingen ontstaan die door het onderzoek worden veroorzaakt. Een bijwerking is een ongewenst of onbedoeld effect dat door een geneesmiddel of het uitvoeren van een onderzoeksprocedure kan worden veroorzaakt. Een bijwerking kan heel mild zijn of zeer ernstige of zelfs fatale gevolgen hebben. Een bijwerking kan na het stoppen met het onderzoeksgeneesmiddel verdwijnen, het kan een lange tijd aanhouden, of het kan nooit meer weggaan. Er kunnen bijwerkingen zijn die nog niet bekend zijn. Er kunnen nieuwe bijwerkingen optreden die nog niet eerder zijn waargenomen bij mensen die presatovir innamen.

VEEL VOORKOMENDE BIJWERKINGEN VAN PRESATOVIR (GS-5806)

Presatovir (GS-5806) is momenteel niet goedgekeurd en wordt onderzocht bij mensen met infecties van het RSV-virus.

Er zijn risico's verbonden aan het gebruik van presatovir.

Presatovir is aan bijna 340 volwassenen verstrekt, onder wie 294 gezonde, volwassen vrijwilligers. Volwassenen werden 7 dagen met presatovir behandeld. Er waren geen gezonde volwassenen die een ernstige bijwerking van presatovir ondervonden of een bijwerking waardoor het onderzoek moest worden beëindigd.

Bijwerkingen van presatovir die bij gezonde vrijwilligers werden geconstateerd, staan hieronder.

Vaakst geconstateerd Minder vaak geconstateerd Minst geconstateerd

- * Bloedneus 8%
- * Diarree 4% * Huiduitslag, jeuk 3%
- * Hoofdpijn 3%
- * Lagere waarde ademhalingsstest 3%
- * Obstipatie 3% * Verkoudheid 2%
- * Misselijkheid 2%
- * Duizeligheid 2%
- * Huiduitslag, rood 2%
- * Verstopte neus 1%
- * Zere keel 1%
- * Licht gevoel in hoofd 1%
- * Rugpijn 1%
- * Hoge leverfunctietest 1%
- * Buikpijn 1%

Deze bijwerkingen waren over het algemeen niet ernstig. De meeste gevallen van bloedneus en een jeukende huid waren het gevolg van handelingen ten behoeve van het onderzoek, zoals nasale uitstrijkjes en kleverige tape, en niet van het onderzoeksgeneesmiddel.

Presatovir is ook onderzocht bij dieren. In onderzoeken bij babyratten nam het gewicht van het hart toe bij de dieren die met presatovir werden behandeld in vergelijking met de dieren waaraan placebo werd gegeven. Deze toename is niet geconstateerd in onderzoeken bij volwassen ratten, andere diersoorten of in onderzoeken bij mensen. De betekenis van deze bevinding voor mensen is niet bekend.

Presatovir wordt momenteel onderzocht in vier klinische onderzoeken onder volwassenen met RSV-infectie die wegens hun infectie in het ziekenhuis werden opgenomen of een beenmerg- of longtransplantatie hebben gehad en met RSV zijn geïnfecteerd. Sinds november 2015 zijn ongeveer 43 patiënten met RSV-infectie behandeld met presatovir. Er zijn geen ernstige bijwerkingen of sterfgevallen geweest die met presatovir in verband konden worden gebracht. De gevolgen van de behandeling op RSV-infecties bij volwassenen worden nog steeds onderzocht.

Er is een kleine kans dat mensen met een sterke sulfa-allergie (zoals een voorgeschiedenis van overgevoeligheid, een anafylactische reactie, het Stevens-Johnson syndroom, of toxische epidermale necrolyse als reactie op sulfa) een allergische reactie krijgen op presatovir. Allergische reacties kunnen mild zijn, zoals uitslag, of ernstig, zoals zwelling van de keel, kortademigheid, snelle hartslag of zelfs overlijden. Als u een van deze symptomen ervaart, informeer dan direct uw arts.

Stel eventuele vragen over bijwerkingen gerust aan de onderzoeksarts.

ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING

Omdat de effecten van presatovir op een ongeboren baby of een zuigeling niet bekend zijn, worden vrouwen die zwanger zijn of een kind borstvoeding geven

niet tot dit onderzoek toegelaten.

Als u tijdens het onderzoek of binnen 30 dagen na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel zwanger wordt of vermoedt dat u zwanger bent geworden, moet u uw onderzoeksarts onmiddellijk op de hoogte stellen, ook als u niet langer aan het onderzoek deelneemt. De onderzoeksarts zal verzoeken om uw zwangerschap te volgen en zal de zwangerschap aan de sponsor van het onderzoek melden.

Voor meer informatie over de voortplantingsrisico*s, raadpleeg het gedeelte zwangerschap en zwangerschap van partner in bijlage 2.

ONBEKENDE/ONVERWACHTE RISICO*S EN ONGEMAKKEN

Naast de hierboven vermelde risico*s zijn er risico*s die niet bekend zijn of die niet vaak voorkomen wanneer patiënten deze onderzoeksgeneesmiddelen innemen. Dit zijn onder andere ernstige of levensbedreigende allergische reacties, interactie tussen onderzoeksgeneesmiddelen of met andere medicijnen. U zult tijdig, zowel mondeling als schriftelijk, geïnformeerd worden over nieuwe informatie, bevindingen of veranderingen in de manier waarop het onderzoek wordt verricht die mogelijk van invloed zijn op uw bereidheid om deelname aan dit onderzoek voort te zetten.

Raadpleeg bijlage 2 voor een volledig overzicht van de risico*s en ongemakken van de onderzoeksprocedures en voor meer informatie over de voortplantingsrisico*s.

Contactpersonen

Publiek

Gilead Sciences, Inc.

E Blaine St. 199
Seattle WA 98102
US

Wetenschappelijk

Gilead Sciences, Inc.

E Blaine St. 199
Seattle WA 98102
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)

Proefpersonen moeten bij de randomisatie aan alle van de volgende inclusiecriteria voldoen om in aanmerking te komen voor deelname aan dit onderzoek:

- 1) Volwassen mannen en vrouwen van 18 tot 75 jaar oud. Proefpersonen in Japan moeten 20 tot 75 jaar oud zijn. Proefpersonen in Singapore moeten 21 tot 75 jaar oud zijn.
- 2) Een autologe of allogene HCT hebben ontvangen met om het even welk conditioneringsschema
- 3) Gedocumenteerd zijn als RSV-positief zoals bepaald door middel van lokaal onderzoek (bijv. polymerasekettingreactie [polymerase chain reaction, PCR]-, directe fluorescentie antilichaam [direct fluorescence antibody, DFA]-, respiratoir viraal paneel [RVP]-test of kweekje) door middel van een monster van de bovenste luchtwegen dat * 6 dagen vóór dag 1 werd afgenomen, of zoals bepaald bij de screening volgens paragraaf 6.1.1.
- 4) Nieuwe aanvang van ten minste 1 van de volgende nieuwe ademhalingssymptomen * 7 dagen vóór dag 1: verstopte neus, loopneus, hoesten of een zere keel, of verergering van één van deze chronische (verband houdend met een eerder bestaande diagnose, zoals chronische rhinorrhea, seizoensgebonden allergieën, chronische longziekte) ademhalingssymptomen * 7 dagen vóór dag 1
- 5) Geen aanwijzingen van nieuwe afwijkingen in overeenstemming met infectie van de onderste luchtwegen (lower respiratory tract infection, LRTI) op een röntgenfoto van de longen, ten opzichte van de meest recente röntgenfoto van de longen, zoals vastgesteld door een lokale radioloog. Als een röntgenfoto van de longen niet beschikbaar is, of was tijdens de standaardzorg niet gemaakt < 48 uur vóór de screening, dan moet er voor de screening een röntgenfoto van de longen worden gemaakt
- 6) Zuurstofverzadiging * 92% bij kamerlucht
- 7) Een informatie- en toestemmingsformulier (Informed Consent Form, ICF) ondertekend en gedateerd door de proefpersoon of een wettelijke voogd van de proefpersoon en de onderzoeker of de door hem/haar aangewezen persoon. In Zweden moeten ICF's die door

een wettelijke voogd zijn ondertekend ook worden ondertekend door een naast familielid van de proefpersoon.

8) Een negatieve zwangerschapstest met urine of serum is verplicht voor vrouwelijke proefpersonen (tenzij chirurgisch steriel of langer dan twee jaar postmenopauzaal)

9) Vruchtbare mannelijke en vrouwelijke proefpersonen moeten instemmen met de vereisten voor anticonceptie zoals beschreven in Bijlage 5

10) Bereid zijn om de noodzakelijke onderzoeksprocedures te voltooien en een werkend(e) telefoon of e-mail te hebben

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen die voldoen aan een of meer van de volgende exclusiecriteria kunnen niet aan dit onderzoek deelnemen.

Verband houdend met gelijktijdig of eerder gebruik van medicatie:

1) Gebruik van niet in de handel verkrijgbare (volgens regio) experimentele middelen binnen 30 dagen, OF gebruik van experimentele monoklonale anti-RSV-antilichamen binnen 4 maanden of 5 halfwaardetijden van de screening, de langste periode geldt hier, OF gebruik van experimentele RSV-vaccins na HCT

2) Gebruik van een matige of sterke induceerder van cytochroom P450 enzymen (CYP), waaronder, maar niet beperkt tot, rifampicine, St. Janskruid, carbamazepine, fenytoïne, efavirenz, bosentan, etravirine, modafinil en nafcilline binnen 2 weken vóór de eerste dosis van IMP

Verband houdend met medische voorgeschiedenis:

3) Opgenomen in het ziekenhuis hoofdzakelijk voor een aandoening van de onderste luchtwegen van welke oorzaak ook, zoals bepaald door de onderzoeker

4) Zwangere, borstvoeding gevende of lacterende vrouwen

5) Niet in staat om het maken van neusuitstrijkjes te verdragen die voor dit onderzoek nodig zijn, zoals bepaald door de onderzoeker

6) Bekende voorgeschiedenis van hiv/aids met een CD4-telling van < 200 cellen/*l in de afgelopen maand

7) Voorgeschiedenis van drugs- en/of alcoholmisbruik dat, naar mening van de onderzoeker, naleving van de onderzoeksactiviteiten kan verhinderen

Verband houdend met medische aandoening bij de screening:

8) Gedocumenteerd positief voor andere respiratoire virussen (beperkt tot influenza, para-influenza, menselijk rhinovirus, adenovirus, humaan metapneumovirus of coronavirus) binnen 7 dagen vóór het screeningsbezoek, zoals bepaald door lokaal onderzoek (bijkomend onderzoek is niet nodig)

9) Klinisch significante bacteriëmie of fungemie binnen 7 dagen vóór de screening die niet afdoende is behandeld, zoals bepaald door de onderzoeker

10) Klinisch significante bacteriële, fungale of virale longontsteking binnen 2 weken vóór de screening die niet afdoende is behandeld, zoals bepaald door de onderzoeker

11) Overmatige misselijkheid/braken bij de screening, zoals bepaald door de onderzoeker, of een onvermogen om pillen te slikken waardoor orale toediening van het IMP niet mogelijk is (bij proefpersonen zonder een aangebrachte neussonde)

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

Verband houdend met allergieën:

13) Bekende overgevoeligheid voor of allergie tegen het IMP, de metabolieten ervan of hulpstoffen in de formulering (microkristallijne cellulose, mannitol, croscarmellose natrium, magnesiumstearaat, polyvinylalcohol, titaandioxide, polyethyleenglycol en talk)

14) Voorgeschiedenis van overgevoeligheid, anafylactische reactie, Stevens-Johnson syndroom of toxische epidermale necrolyse als respons op sulfamiden

Verband houdend met laboratoriumresultaten:

15) Creatinineklaring < 30 ml/min (berekend door middel van de Cockcroft-Gault-methode)

16) Klinisch significant ALT/AST, zoals bepaald door de onderzoeker

17) Klinisch significant totaal bilirubine (TB), zoals bepaald door de onderzoeker

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-01-2015
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	n/a
Generieke naam:	presatovir (GS-5806)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-12-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-02-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-09-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-09-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-01-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-02-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-07-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-09-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-12-2016

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2014-002474-36-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02254408
CCMO	NL50193.029.14