

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 onderste luchtwegen

Gepubliceerd: 08-12-2014 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is als volgt:* Het evalueren van het effect van presatovir op de virale belasting van RSV bij autologe of allogene HCT-ontvangers met een acute RSV-infectie van de onderste luchtwegen (lower respiratory...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44425

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GS-US-218-1502

Aandoening

- Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)

Synoniemen aandoening

hematopoïetische stamceltransplantatie ontvangers met verkoudheidsvirus infectie van de Lagere Luchtwegen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gilead Sciences, Inc.

Overige ondersteuning: Gilead Sciences;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dubbelblind, Onderste Luchtwegen, Placebogecontroleerd, Respiratoir Syncytieel Virus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primair eindpunt is de tijdgewogen gemiddelde verandering in de nasale virale belasting van RSV (log10 kopieën/ml) ten opzichte van de baseline (dag 1) tot dag 9 zoals gemeten door middel van RT-qPCR.

Secundaire uitkomstmaten

De belangrijkste secundaire eindpunten zijn:

- * Aantal dagen zonder extra O2 tot en met dag 28
- * Percentage proefpersonen dat respiratoir falen ontwikkelt (door welke oorzaak ook) waarvoor kunstmatige beademing nodig is (invasief of niet-invasief) tot en met dag 28
- * Percentage van sterfte door alle oorzaken bij proefpersonen tot en met dag 28

De verkennende eindpunten zijn:

- * Log10 virale belasting van respiratoir syncytieel virus en verandering ten opzichte van de baseline in log10 virale belasting van RSV in de neusmonsters
- * Tijdgewogen gemiddelde log10 virale belasting van RSV en tijdgewogen verandering ten opzichte van de baseline in log10 virale belasting van RSV in de neusmonsters
- * Percentage proefpersonen met detecteerbaar RSV in de neusmonsters
- * Percentage proefpersonen dat tot en met dag 28 aanvullende O2 (* 2 l/min gedurende 24 uur) nodig heeft
- * Log10 virale belasting van RSV en verandering ten opzichte van de baseline in log10 virale belasting van respiratorisch syncytieel virus in het bloed
- * Tijdgewogen gemiddelde log10 virale belasting van RSV en tijdgewogen verandering ten opzichte van de baseline in log10 virale belasting van RSV in het bloed
- * Percentage proefpersonen met detecteerbaar RSV in het bloed
- * Percentage proefpersonen bij wie de O2-saturatie op dag 28 * 88% valt
- * O2-saturatie en verandering ten opzichte van de baseline in O2-saturatie
- * Tijdgewogen gemiddelde O2-saturatie en tijdgewogen gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline in O2-saturatie
- * Percentage proefpersonen dat moet worden opgenomen op de IZ of equivalent van IZ-zorg (door welke oorzaak ook) tot en met dag 28

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

See Page 21 of the Protocol, section 1.1. Background

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is als volgt:

- * Het evalueren van het effect van presatovir op de virale belasting van RSV bij autologe of allogene HCT-ontvangers met een acute RSV-infectie van de onderste luchtwegen (lower respiratory tract infection, LRTI)

De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn als volgt:

- * Het evalueren van het effect van presatovir op het niet nodig zijn van extra zuurstof en het aantal gevallen van respiratoir falen en sterfte door alle oorzaken
- * Het evalueren van de farmacokinetiek (FK), veiligheid en verdraagbaarheid van presatovir

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek ter evaluatie van het effect van presatovir op de werkzaamheid, FK, veiligheid en verdraagbaarheid bij HCT-ontvangers met RSV-LRTI. 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 criteria:

- 1) Aanvullende O₂ nodig (* 2 l/min of > 2 l/min) ten tijde van de randomisatie
- 2) Behandeling van huidige RSV-infectie (ja of nee) met ribavirine (oraal, intraveneus of verneveld)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden willekeurig toegewezen aan ofwel presatovir (200 mg) tabletten of een gelijkaardige placebo (oraal of via een NG-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.

East Blaine Street 199
Seattle WA 98102
US

Wetenschappelijk

Gilead Sciences, Inc.

East Blaine Street 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 ten tijde van de randomisatie aan alle van de volgende inclusiecriteria voldoen om geschikt te worden geacht voor deelname aan dit onderzoek:

1. Mannen en vrouwen van 18 tot 75 jaar oud
2. Een autologe of allogene HCT hebben ontvangen door middel van welk conditioneringsschema ook
3. Aanwijzingen van nieuwe afwijkingen op een röntgenfoto van de borst die < 48 uur vóór de screening werd verkregen, vastgesteld in overeenstemming te zijn met LRTI door de

plaatselijke radioloog, ten opzichte van de meest recente röntgenfoto van de borst. Als een röntgenfoto van de borst niet beschikbaar is, moet er voor de screening een röntgenfoto van de borst worden gemaakt

4. Gedocumenteerde RSV in zowel de bovenste (bijv. neusuitstrijkje, nasofaryngeaal uitstrijkje, neuslavage) als de onderste (bijv. opgewekt sputum, bronchoalveolaire lavage [BAL], longbiopsie) luchtwegen zoals bepaald met behulp van lokale tests (bijv. polymerasekettingreactie [polymerase chain reaction, PCR], directe fluorescentie antilichaam [DFA], respiratoir viraal paneel [RVP]-bepaling of kweekje). Alle monsters moeten * 6 dagen vóór dag 1 zijn afgenomen, of zoals bepaald bij de screening volgens paragraaf 6.1.1.
5. Een document voor geïnformeerde toestemming ondertekend en gedateerd door de proefpersoon of een wettelijke voogd van de proefpersoon en de onderzoeker of een 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.
6. Een negatieve zwangerschapstest op urine of serum is verplicht voor vrouwelijke proefpersonen (tenzij chirurgisch steriel of langer dan twee jaar postmenopauzaal)
7. Mannelijke en vrouwelijke proefpersonen die kinderen kunnen krijgen moeten akkoord gaan met anticonceptie vereisten zoals beschreven staat in Bijlage 5
8. Bereidheid om de noodzakelijke onderzoeksprocedures te voltooien, en telefonisch of per e-mail bereikbaar zijn

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen die aan één of meerdere van de volgende exclusiecriteria voldoen mogen niet in dit onderzoek worden ingeschreven.

Met betrekking tot gelijktijdig of eerder gebruik van medicatie:

1. Gebruik van niet in de handel verkrijgbare (volgens regio) onderzoeksmiddelen binnen 30 dagen, OF gebruik van een experimenteel monoklonaal anti-RSV-antilichaam binnen 4 maanden of 5 halfwaardetijden van de screening, als dat langer is, OF gebruik van een experimenteel RSV-vaccin na HCT
2. Gebruik van een matige of sterke induceerder van cytochroom P450 enzymen, waaronder maar niet beperkt tot, rifampicine, St. Janskruid, carbamazepine, fenytoïne, efavirenz, bosentan, etravirine, modafinil en nafcilline, binnen 2 weken vóór de eerste dosis IMP

Met betrekking tot medische voorgeschiedenis:

3. Zwangere, borstvoeding gevende of lacterende vrouwen
4. Niet in staat om afname van neusmonsters te verdragen die voor dit onderzoek nodig zijn, zoals bepaald door de onderzoeker
5. Bekende voorgeschiedenis van HIV/AIDS met een CD4-telling van < 200 cellen/*l in de afgelopen maand
6. Voorgeschiedenis van drugs- en/of alcoholmisbruik die, naar mening van de onderzoeker, naleving van de onderzoeksactiviteiten kan verhinderen

Met betrekking tot medische aandoeningen:

7. Invasieve kunstmatige beademing nodig ten tijde van de randomisatie
8. Gedocumenteerd positief voor andere respiratoire virussen (beperkt tot influenza, para-influenza, menselijk rhinovirus, adenovirus, humaan metapneumovirus of coronavirus) in het

monster van de onderste luchtwegen, zoals bepaald door lokale tests

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 die geen nasogastrische sonde hebben)

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

Met betrekking tot allergieën:

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

14. Een voorgeschiedenis van overgevoeligheid, een anafylactische reactie, het Stevens-Johnson syndroom, of toxische epidermale necrolyse als reactie op sulfa-geneesmiddelen

Met betrekking tot laboratoriumresultaten:

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

16. Klinisch belangrijk ASAT/ALAT, zoals bepaald door de onderzoeker

17. Klinisch belangrijk totaal 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:	03-03-2015
Aantal proefpersonen:	2

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: NA
Generieke naam: presatovir (GS-5806)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2014
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:	23-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2016
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	EUCTR2014-002475-29-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02254421
CCMO	NL50194.029.14