

A study to determine how safe and effective maribavir versus standard of care is in treating cytomegalovirus in transplant patients

State	Type participants	Age Ranges
Recruiting	Incapable subjects of giving consent , Population especially vulnerable , Patient	Older than 64 , Adults (18 - 64) , Teens
Gender	Phases	Participants
	Phase III	351

Information

Identifier

2015-004725-13

Investigated Disease

CMV infections resistant or refractory in transplant patients

Scientific Title

A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Maribavir Treatment Compared to Investigator-assigned Treatment in Transplant Recipients with Cytomegalovirus (CMV) Infections that are Refractory or Resistant to Treatment with Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet, or Cidofovir.

Summary

Not provided

Main Objective

To compare the efficacy of maribavir to investigator-assigned anti CMV therapy in CMV viremia clearance after 8-week treatment in transplant recipients who are refractory or resistant to prior anti-CMV treatment.

Primary Endpoints

Confirmed CMV viremia clearance

Temporary moments of secondary assessment

At the end of 8 weeks of treatment

Secondary Objective

To compare the efficacy of the 2 study treatment arms on CMV viremia clearance and tissue invasive CMV disease improvement or resolution after 8-week treatment and maintenance of this treatment effect through Study Week 16 (8 weeks of post-treatment/follow-up phase)

Secondary Endpoints

Achievement of CMV viremia clearance at the end of 8 weeks of treatment and resolution/improvement of tissue invasive CMV disease for subjects symptomatic at baseline or achievement of clearance of viremia and no symptoms of tissue invasive CMV disease for subjects asymptomatic at baseline at the end of 8 weeks of treatment, followed by maintenance of this treatment effect for an additional 8 weeks off treatment (ie, Follow-up Week 16)

Temporary moments of secondary assessment

at the end of 8 weeks of treatment

Criteria of inclusion

1. Be able to provide written, personally signed, and dated informed consent to participate in the study before completing any study-related procedures. As applicable, a parent/both parents or legally authorized representative (LAR) must provide signature of informed consent and there must be documentation of assent by the subject before completing any study-related procedures.
2. Be a recipient of hematopoietic stem cell or solid organ transplant
3. Have a documented CMV infection in whole blood or plasma, with a screening value of ≥ 2730 IU/ml in whole blood or ≥ 910 IU/mL in plasma in 2 consecutive assessments, separated by at least 1 day, as determined by local or central specialty laboratory quantitative polymerase chain reaction (qPCR) or comparable quantitative CMV DNA results. Both samples should be taken within 14 days prior to randomization with second sample obtained within 5 days prior to randomization. Same laboratory and same sample type (whole blood or plasma) should be used for these assessments.
4. Have a current CMV infection refractory or resistant to treatment. Refractory is defined as documented failure to achieve $>1 \log_{10}$ decrease in CMV DNA level in whole blood or plasma after 2 or more weeks of treatment with IV ganciclovir, oral valganciclovir, IV foscarnet, or IV cidofovir (or any combination thereof). Resistant is defined as documented failure to achieve $>1 \log_{10}$ (common logarithm to base 10) decrease in CMV DNA level in whole blood or plasma after an interval of 2 or more weeks of treatment with IV ganciclovir, oral valganciclovir, IV foscarnet, or IV cidofovir (or any combination thereof) AND documentation of 1 or more CMV genetic mutations associated with resistance to ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, or cidofovir.
5. Per investigator's judgment, be eligible for treatment with at least 1 of the available anti-CMV therapy (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, or cidofovir)
6. Be ≥ 12 years of age at the time of consent
7. Weight ≥ 35 kg
8. Have all of the following results as part of screening laboratory assessments (results from either the central laboratory or a local laboratory can be used for qualification):
 - a. Absolute neutrophil count (ANC) $\geq 1000/\text{mm}^3$ [$1.0 \times 10^9/\text{L}$]
 - b. Platelet count $\geq 25000/\text{mm}^3$ [$25 \times 10^9/\text{L}$]
 - c. Hemoglobin $\geq 8\text{g/dL}$
 - d. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) $>30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ as assessed by Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula for subjects ≥ 18 years of age or Schwartz formula for subjects <18 years of age.
9. All females of child bearing potential must have a negative serum β -human chorionic gonadotropin (β -HCG)

pregnancy test at screening. Sexually active females of child bearing potential must agree to comply with any applicable contraceptive requirements of the protocol. If male, must agree to use an acceptable method of birth control, as defined in the protocol, during the study treatment administration period and for 90 days afterward if treated with maribavir, ganciclovir, valganciclovir, or cidofovir and for 180 days afterward if treated with foscarnet.

10. Be able to swallow tablets

11. Be willing and have an understanding and ability to fully comply with study procedures and restrictions defined in the protocol

12. Be willing to provide necessary samples (eg, biopsy) for the diagnosis of tissue invasive CMV disease at baseline as determined by the investigator

13. Life expectancy of \geq 8 weeks

Criteria of exclusion

1. Have a current CMV infection that is considered refractory or resistant due to inadequate adherence to prior anti-CMV treatment, to the best knowledge of the investigator

2. Requires ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, or cidofovir administration for conditions other than CMV when study treatment is initiated (example: herpes simplex virus (HSV) coinfection requiring use of any of these agents after the randomization) or would need a coadministration with maribavir for CMV infection

(example: intraocular administration of ganciclovir for CMV retinitis). NOTE: A subject who is not continuing with the same anti-viral drug(s) (ganciclovir, valganciclovir, or foscarnet) for the study must discontinue their use before the first dose of study drug. If subject is currently being treated with cidofovir and is assigned another anti-CMV agent by the investigator, the subject must discontinue its use at least 14 days prior to randomization at Visit 2/Day 0 and the first dose of study treatment.

3. Be receiving leflunomide, or artesunate when study treatment is initiated. NOTE: Subjects who may be receiving leflunomide must discontinue the use at least 14 days prior to randomization at Visit 2/Day 0 and the first dose of study treatment. Subjects receiving artesunate must discontinue the use prior to the first dose of study treatment.

4. Have severe vomiting, diarrhea, or other severe gastrointestinal illness within 24 hours prior to the first dose of study treatment that would preclude administration of oral/enteral medication

5. Have known hypersensitivity to the active substance or to an excipient for a study treatment

6. Have tissue invasive CMV disease with central nervous system involvement

7. Serum aspartate aminotransferase (AST) $>$ 5 times upper limit of normal (ULN) at screening, or serum alanine aminotransferase (ALT) $>$ 5 times ULN at screening, or total bilirubin \geq 3.0 x ULN at screening (except for documented Gilbert's syndrome), by local or central lab. NOTE: Subjects with biopsy confirmed CMV hepatitis will not be excluded from study participation despite AST or ALT $>$ 5 times ULN at screening.

8. Have positive results for human immunodeficiency virus (HIV). Subjects must have a confirmed negative result within 3 months of study entry or be willing to be tested at screening. Local laboratory results are acceptable.

9. Require mechanical ventilation or vasopressors for hemodynamic support at the time of enrollment

10. Be female and pregnant or breast feeding

11. Have previously received maribavir

12. Have received any investigational agent with known anti-CMV activity within 30 days before initiation of study treatment or investigational anti-CMV vaccine at any time

13. Have active malignancy with the exception of nonmelanoma skin cancer. Subjects who have had a HSCT and who experience relapse or progression of the malignancy, as per investigator's opinion are not to be enrolled.

14. Undergoing treatment for acute or chronic hepatitis C

15. Have any clinically significant medical or surgical condition that, in the investigator's opinion, could interfere with the interpretation of study results, contraindicate the administration of the assigned study treatment, or compromise the safety or well-being of the subject

Calendar

Authorization	Start of Test	End of test	Last Update
02/03/2017	19/04/2017	No aportado	01/08/2017

Sponsor

Shire ViroPharma Incorporated Estados Unidos

300 Shire Way MA 02 421 Lexington

Contact Person

Shire - Karen Hager

+34 900834223

RegistroEspanolDeEstudiosClinicos@druginfo.com

Monetary support: Shire ViroPharma Incorporated|

Centers

Active

Fundació Puigvert-IUNA
Barcelona
BARCELONA

Hematologia

Active

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA
Valencia
VALENCIA

Hematologia

Active

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona

Active

Hospital Universitari de Bellvitge
Hospitalet de Llobregat, L'

BARCELONA

Hematologia

BARCELONA

Hematologia

Active

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona

Badalona

BARCELONA

Hematologia

Inactive

HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE

Valencia

VALENCIA

Hematologia

Active

Hospital Universitari Vall d'Hebron

Barcelona

BARCELONA

Hematologia

Active

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CRUCES

Barakaldo

VIZCAYA

Hematologia

Active

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Salamanca

SALAMANCA

Hematologia

Inactive

HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA

Majadahonda

MADRID

Servicio de Hematologia

Medication

Maribavir

Comprimido

Active Principles: MARIBAVIR|

Orphan **Experimental**

Valcyte

Comprimido

Active Principles: VALGANCICLOVIR HYDROCHLORIDE|

Comparator

Valcyte

Foscavir

Polvo para suspensión oral

Active Principles: VALGANCICLOVIR HYDROCHLORIDE|

Comparator

Solución para perfusión

Active Principles: FOSCARNET|

Comparator

Cymevene

Polvo para perfusión*

Active Principles: GANCICLOVIR|

Comparator

Un estudio para determinar la seguridad y efectividad del maribavir frente a la práctica habitual en el tratamiento del citomegalovirus en pacientes trasplantados.

Estado Reclutando	Tipo Participantes Sujetos incapaces de otorgar consentimiento , Población especialmente vulnerable , Pacientes	Rangos de Edad Mayores de 64 , Adultos (18 - 64) , Adolescentes
Género	Fases Fase III	Participantes 351

Información

Identificador

2015-004725-13

Enfermedad investigada

Infecciones por citomegalovirus (CMV) refractarias o resistentes en pacientes receptores de trasplante

Título Científico

Estudio de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, abierto y con control activo para evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con maribavir en comparación con el tratamiento asignado por el investigador en receptores de un trasplante con infecciones por citomegalovirus (CMV) que son refractarios o resistentes al tratamiento con ganciclovir, valganciclovir, foscarnet o cidofovir.

Justificación

No aportado

Objetivo Principal

Comparar la eficacia de maribavir con el tratamiento asignado por el investigador contra el CMV en cuanto a eliminación de la viremia por CMV después del tratamiento durante 8 semanas en receptores de un trasplante refractarios o resistentes al tratamiento previo contra el CMV.

Variables de Evaluación Primaria

Eliminación confirmada de la viremia por CMV

Momentos temporales de evaluación primaria

Al final de 8 semanas de tratamiento del estudio

Objetivo Secundario

Comparar la eficacia en los dos grupos de tratamiento del estudio en cuanto a la eliminación de la viremia por CMV y la mejoría o resolución de la enfermedad por CMV con invasión tisular después del tratamiento durante 8 semanas y el mantenimiento de este efecto del tratamiento hasta la semana 16 del estudio (8 semanas de fase posterior al tratamiento/seguimiento).

VARIABLES DE EVALUACIÓN SECUNDARIA

Consecución de la eliminación de la viremia al final de las 8 semanas de tratamiento y resolución/mejoría de la enfermedad por CMV con invasión tisular en los sujetos sintomáticos al comienzo del tratamiento con maribavir o, en los sujetos asintomáticos al comienzo del tratamiento con maribavir, mantenimiento del estado asintomático, seguido del mantenimiento del efecto terapéutico durante otras 8 semanas tras interrumpir el tratamiento de rescate con maribavir (demostrado por una eliminación mantenida de la viremia y una mejoría/resolución de la enfermedad sin aparición de enfermedad nueva entre el final del tratamiento y la semana 16).

Momentos temporales de evaluación secundaria

Al final de 8 semanas de tratamiento del estudio

Criterios de Inclusión

1. Ser capaces de otorgar su consentimiento informado por escrito, firmado personalmente y fechado, para participar en el estudio antes de realizar ninguno de los procedimientos relacionados con el estudio. Si procede, uno o ambos progenitores o el representante legal del sujeto deberán otorgar su consentimiento informado firmado, además de quedar constancia del asentimiento del sujeto, antes de realizar ninguno de los procedimientos relacionados con el estudio.
2. Ser receptores de un trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas o de órgano sólido.
3. Tener una infección documentada por CMV en sangre completa o plasma, con un valor de selección ≥ 2730 IU/ml en sangre completa o ≥ 910 UI/ml en plasma en dos evaluaciones consecutivas, separadas por un mínimo de un día, según lo determinado mediante una reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) en un laboratorio especializado local o central o resultados cuantitativos equiparables de ADN del CMV. Ambas muestras deberán obtenerse en los 14 días previos a la aleatorización y la segunda, en los 5 días previos a la aleatorización. Deberá emplearse el mismo laboratorio para realizar estas evaluaciones.
4. Tener una infección por CMV refractaria o resistente al tratamiento. "Refractaria" se define como incapacidad documentada de lograr una disminución $> 1 \log_{10}$ (logaritmo común en base 10) de la concentración de ADN del CMV en sangre completa o plasma después de dos o más semanas de tratamiento con ganciclovir por vía intravenosa (IV), valganciclovir oral, foscarnet IV o cidofovir IV (o cualquier combinación de estos fármacos). "Resistente" se define como incapacidad documentada de lograr una disminución $> 1 \log_{10}$ de la concentración de ADN del CMV en sangre completa o plasma después de dos o más semanas de tratamiento con ganciclovir IV, valganciclovir oral, foscarnet IV o cidofovir IV (o cualquier combinación de estos fármacos) Y documentación de una o más mutaciones genéticas del CMV asociadas a resistencia a ganciclovir, valganciclovir, foscarnet o cidofovir.
5. A criterio del investigador, ser elegibles para recibir tratamiento con al menos uno de los fármacos comercializados contra el CMV (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet o cidofovir).
6. Tener una edad mínima de 12 años en el momento del consentimiento.
7. Tener un peso ≥ 35 kg.
8. Haber obtenido todos los resultados siguientes como parte de las evaluaciones analíticas de selección (se podrán utilizar los resultados del laboratorio central o de un laboratorio local para fines de cualificación):
 - a. Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1000/\text{mm}^3$ [$1,0 \times 10^9/\text{l}$]

b. Recuento de plaquetas \geq 25.000/mm³ [25 x 10⁹/l].

c. Hemoglobina \geq 8 g/dl.

d. Filtración glomerular estimada (FGe) > 30 ml/min/1,73 m², según lo evaluado mediante la fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) en los sujetos mayores de 18 años o la fórmula de Schwartz en los menores de 18 años (véase el Apéndice 12).

9. Todas las mujeres en edad fértil deberán tener una prueba de embarazo (determinación de subunidad α de la gonadotropina coriónica humana [β -hCG]) negativa en la selección. Las mujeres sexualmente activas en edad fértil deberán comprometerse a cumplir los requisitos anticonceptivos aplicables del protocolo. Los varones deberán comprometerse a utilizar un método anticonceptivo aceptable, según lo definido en el protocolo, durante el período de administración del tratamiento del estudio y hasta 90 días después en caso de ser tratados con maribavir, ganciclovir, valganciclovir o cidofovir y 180 días después en caso de ser tratados con foscarnet.

10. Poder tragar comprimidos.

11. Estar dispuestos y comprender y tener capacidad de cumplir totalmente los procedimientos y restricciones del estudio definidos en el protocolo.

12. Estar dispuestos a proporcionar las muestras necesarias (por ejemplo, biopsia) para el diagnóstico de enfermedad por CMV con invasión tisular en el momento basal, según lo determinado por el investigador.

13. Tener una esperanza de vida mínima de 8 semanas.

Criterios de Exclusión

1. Tener una infección por CMV que se considere refractaria o resistente debido a un cumplimiento deficiente del tratamiento previo contra el CMV, hasta donde sepa el investigador.

2. Requerir la administración de ganciclovir, valganciclovir, foscarnet o cidofovir por enfermedades distintas del CMV cuando se inicie el tratamiento del estudio (por ejemplo, coinfección por el virus del herpes simple (VHS) que requiera el uso de cualquiera de estos fármacos después de la aleatorización) o con necesidad de administración conjunta con maribavir por la infección por CMV (por ejemplo, administración intraocular de ganciclovir por una retinitis por CMV). NOTA: Los sujetos que no vayan a continuar con el mismo antiviral (ganciclovir, valganciclovir o foscarnet) durante el estudio deberán suspender su uso antes de la primera dosis del fármaco del estudio. Si un sujeto está recibiendo tratamiento con cidofovir en ese momento y el investigador le asigna un fármaco contra el CMV diferente, deberá suspender su uso al menos 14 días antes de la aleatorización en la visita 2/día 0 y la primera dosis del tratamiento del estudio.

3. Estar recibiendo leflunomida o artesunato cuando se inicie el tratamiento del estudio. NOTA: Los sujetos que estén recibiendo leflunomida deberán suspender su uso al menos 14 días antes de la aleatorización en la visita 2/día 0 y la primera dosis del tratamiento del estudio. Los sujetos que estén recibiendo artesunato deberán suspender su uso antes de la primera dosis del tratamiento del estudio.

4. Tener vómitos o diarrea intensos o algún otro trastorno gastrointestinal grave en las 24 horas previas a la primera dosis del tratamiento del estudio que impidan la administración de medicación oral/enteral.

5. Tener hipersensibilidad conocida al principio activo o a un excipiente del tratamiento del estudio.

6. Presentar enfermedad por CMV con invasión tisular con afectación del sistema nervioso central.

7. Tener una concentración sérica de aspartato aminotransferasa (AST) > 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) en la selección, de alanina aminotransferasa (ALT) > 5 veces el LSN en la selección o de bilirrubina total \geq 3,0 veces el LSN en la selección (salvo síndrome de Gilbert documentado), según el laboratorio local o central. NOTA: no se excluirá de la participación en el estudio a los sujetos con hepatitis por CMV confirmada mediante biopsia, a pesar de que presenten valores de AST o ALT > 5 veces el LSN en la selección.

8. Estar infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los sujetos deberán tener un resultado negativo confirmado en los 3 meses previos a la incorporación al estudio y estar dispuestos a someterse a análisis en la selección. Serán aceptables los resultados de un laboratorio local.

9. Necesitar ventilación mecánica o vasopresores para apoyo hemodinámico en el momento de inclusión.

10. Estar embarazadas ni en período de lactancia.

11. Haber recibido maribavir con anterioridad. 12. Haber recibido cualquier fármaco en investigación con actividad conocida contra el CMV en los 30 días previos al comienzo del tratamiento del estudio o una vacuna en investigación contra el CMV en cualquier momento.

13. Tener una neoplasia maligna activa, a excepción de un cáncer de piel distinto del melanoma. No se podrá incluir a los sujetos que hayan recibido un TCPH y experimenten recidiva o progresión de la neoplasia maligna, según el criterio del investigador.

14. Estar en tratamiento por una hepatitis C aguda o crónica.

15. Presentar un trastorno médico o quirúrgico clínicamente significativo que, en opinión del investigador, pueda interferir en la interpretación de los resultados del estudio, contraindicar la administración del tratamiento del estudio asignado o comprometer la seguridad o el bienestar del sujeto.

Calendario

Autorización 02/03/2017	Inicio de Ensayo 19/04/2017	Fin de ensayo No aportado	Última actualización 01/08/2017
-----------------------------------	---------------------------------------	-------------------------------------	---

Promotor

Shire ViroPharma Incorporated Estados Unidos

300 Shire Way MA 02 421 Lexington

Contact Person

Shire - Karen Hager

+34 900834223

RegistroEspañolDeEstudiosClinicos@druginfo.com

Monetary support: Shire ViroPharma Incorporated|

Centros

Activo	Fundació Puigvert-IUNA Barcelona BARCELONA
---------------	---

Activo	HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA Valencia
---------------	---

Hematología

VALENCIA
Hematología

Activo
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Barcelona
BARCELONA
Hematología

Activo
Hospital Universitari de Bellvitge
Hospitalet de Llobregat, L'
BARCELONA
Hematología

Activo
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona
Badalona
BARCELONA
Hematología

Inactivo
HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE
Valencia
VALENCIA
Hematología

Activo
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Barcelona
BARCELONA
Hematología

Activo
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CRUCES
Barakaldo
VIZCAYA
Hematología

Activo
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA
Salamanca
SALAMANCA
Hematología

Inactivo
HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA
Majadahonda
MADRID
Servicio de Hematología

Medicamentos

Maribavir

Comprimido

Principios Activos: MARIBAVIR|

Huérfano

Experimental

Valcyte

Comprimido

Principios Activos: VALGANCICLOVIR HYDROCHLORIDE|

Comparador

Valcyte

Polvo para suspensión oral

Principios Activos: VALGANCICLOVIR HYDROCHLORIDE|

Comparador

Foscavir

Solución para perfusión

Principios Activos: FOSCARNET|

Comparador

Cymevene

Polvo para perfusión*

Principios Activos: GANCICLOVIR|

Comparador