

A study to determine how safe and effective maribavir versus Valganciclovir is in treating cytomegalovirus(CMV) in transplant patients.

State	Type participants	Age Ranges
Recruiting	Population especially vulnerable , Patient	Older than 64 , Adults (18 - 64)
Gender	Phases	Participants
	Phase II	160

Information

Identifier

2010-024247-32

Investigated Disease

CMV INFECTIONS IN TRANSPLANT RECIPIENTS

Scientific Title

A PHASE 2, RANDOMIZED, DOSE-RANGING STUDY TO ASSESS THE SAFETY AND ANTI-CYTOMEGALOVIRUS (CMV) ACTIVITY OF MARIBAVIR VERSUS VALGANCICLOVIR FOR TREATMENT OF CMV INFECTIONS IN TRANSPLANT RECIPIENTS WHO DO NOT HAVE CMV ORGAN DISEASE

Summary

Cytomegalovirus (CMV) is one of the most common viral infections in patients undergoing transplants, and remains a significant problem in this population, secondary to the use of chemotherapy which suppresses the immune system. Even with the use of CMV treatment or prophylaxis, in various high-risk transplant populations, CMV infection or disease can still occur within the initial 3 months (early) or later post-transplantation time periods. In addition to the direct effects (CMV organ disease or symptomatic infection), CMV also is known to have several potential indirect effects. These indirect effects include an increased incidence of opportunistic infections, an association between CMV and graft-versus-host disease (GVHD) (where the transplanted immune cells (white blood cells) attack the host's body cells) predominately in Stem Cell Transplant (SCT) patients, and associations between CMV and graft rejection in Solid Organ Transplant (SOT) patients, and reduced patient survival. Currently available anti-CMV agents include intravenous (IV) or oral ganciclovir, oral valganciclovir, IV foscarnet, and IV cidofovir. While these agents are generally considered effective, their use is limited by their toxicities, such as bone marrow suppression and renal impairment. Maribavir is a new investigational antiviral drug with a novel mechanism of action against CMV and has a favourable clinical safety profile. It is one of a new class of drugs, the benzimidazole ribosides. Maribavir is active against strains of CMV that are resistant to ganciclovir, acyclovir, cidofovir, or foscarnet.

Main Objective

To assess the safety and tolerability of different doses of maribavir versus valganciclovir, administered orally for up to 12 weeks, for treatment of CMV infections in recipients of stem cell or solid organ transplants who do not have CMV organ disease. To assess the antiviral activity of different doses of maribavir versus valganciclovir in this subject population.

Primary Endpoints

The primary objective of the study is to evaluate the safety and tolerability of different doses of maribavir versus valganciclovir in the study population. The primary analysis of safety will be the evaluation of treatment-emergent adverse events (TEAEs), defined as all AEs that start during the study drug treatment period (and up to 7 days after the last dose of the study drug) and were not seen at baseline, or were seen at baseline but increased in frequency and/or severity during the study drug treatment period (and up to 7 days after the last dose of study drug).

Temporary moments of secondary assessment

7 days after the last dose of the study.

Secondary Objective

To evaluate the pharmacokinetics and pharmacodynamics of maribavir in this subject population.
To identify a maribavir dosing regimen for treatment of CMV infections in future studies.

Secondary Endpoints

Efficacy analyses will focus primarily on the antiviral effect of the study drug treatments on plasma CMV DNA concentrations within 3 and 6 weeks; corresponding endpoints will be evaluated using modeling analyses.

Temporary moments of secondary assessment

3 weeks

Criteria of inclusion

1. Be ≥ 18 years of age.
2. Be a recipient of stem cell or solid organ transplantation.
3. Have documented CMV infection in blood or plasma, with a screening value of $\geq 1,000$ to $\leq 100,000$ DNA copies/mL as determined by quantitative PCR or comparable quantitative CMV assay type. Results from either the central laboratory or a local laboratory can be used for qualification.
4. Have CMV infection that does not meet the definition of CMV organ disease at the time of enrollment (see Appendix IV).
5. Have a CMV infection that is not known to be resistant to ganciclovir/valganciclovir, foscarnet, or cidofovir based on genotypic evidence.
6. Have all of the following findings as part of screening laboratory assessment (results from either the central laboratory or a local laboratory can be used for qualification):
 - Absolute neutrophil count (ANC $\geq 500/\text{mm}^3$ [$0.5 \times 10^9/\text{L}$])
 - Platelet count $\geq 25,000/\text{mm}^3$ [$25 \times 10^9/\text{L}$]
 - Hemoglobin ≥ 8 g/dL
7. If female, be either postmenopausal, surgically sterile, or have a negative pregnancy test as part of screening laboratory assessments (pregnancy test results from either the central laboratory or a local laboratory can be used

for qualification). Women of child bearing potential also must agree to use an acceptable method of birth control, as determined by the investigator, during the study drug administration period and for 3 months afterward. Hormonal contraceptives should not be used as the sole method of birth control.

If male, must agree to use an acceptable method of birth control, as determined by the investigator, during the study drug administration period and for 3 months afterward.

8. Be able to swallow tablets.

9. Be informed of the nature of the study and provide written informed consent before any study-specific procedures are performed. [NOTE: Subjects must be fully able to give their consent.]

10. Be assessed by the investigator to determine whether prophylaxis for non-CMV herpesvirus infections (e.g., herpes simplex virus [HSV type 1 and type 2] and varicella zoster virus [VZV]) is appropriate according to institutional guidelines or standard practices, keeping in mind that maribavir is not active in vitro against these viruses.

Criteria of exclusion

Subjects must not:

1. Be receiving any of the following therapies when study drug is initiated:

- ganciclovir
- valganciclovir
- foscarnet
- cidofovir
- CMV immune globulin (CMV-IGIV, Cytogam®)
- leflunomide
- artesunate

NOTE: A subject may have received any of the above listed drugs prior to enrollment. If this is the case, these drugs must be discontinued, and a 'washout' period of ≥ 24 hours is required between the last dose and commencement of dosing with study drug.

2. Have known allergies to one of the study medications (e.g., valganciclovir) or its excipients.
3. Have estimated creatinine clearance (CrCl) < 10 mL/min or require dialysis when study drug is initiated.
4. Have severe vomiting, diarrhea, or other severe gastrointestinal illness within 24 hours prior to the first dose of study drug that would preclude administration of oral/enteral medication.
5. Require mechanical ventilation or vasopressors for hemodynamic support at the time of enrollment.
6. Have any serious illness with expected survival less than 6 weeks.
7. Be pregnant (as determined by Beta-human chorionic gonadotropin testing prior to initiation of study drug) or breastfeeding.
8. Have received any investigational (unapproved) agent with known anti-CMV activity within 30 days before initiation of study drug.
9. Have any clinically significant medical or surgical condition that in the investigator's or sponsor's opinion could interfere with the administration of study drug or interpretation of study results, or compromise the safety or wellbeing of the subject.

Calendar

Authorization	Start of Test	End of test	Last Update
26/04/2013	27/08/2013	02/07/2014	16/06/2016

Sponsor

VIROPHARMA INCORPORATED Estados Unidos

730 Stockton Drive 19341 Exton, PA

Contact Person

Viropharma - Clinical Study Manager

0032 2 3007811

Katrien.Danneels@viropharma.com

Monetary support: Viropharma Incorporated]

Centers

Inactive

COMPLEJO HOSPITALARIO DE NAVARRA*

NAVARRA

NAVARRA

Servicio de Hematología

Inactive

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO

A CORUÑA

MADRID

Servicio de Medicina Interna

Inactive

HOSPITAL CLINIC I PROVINCIAL DE BARCELONA

BARCELONA

BARCELONA

Servicio enfermedades infecciosas

Inactive

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO

VALENCIA

VALENCIA

Servicio de Hematología y Oncología Médica

Inactive

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON(*)

BARCELONA

BARCELONA

Inactive

HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE

VALENCIA

Servicio de Enfermedades Infecciosas

VALENCIA

Servicio de Medicina Digestiva

Inactive

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CRUCES

VIZCAYA

VIZCAYA

Unidad de enfermedades infecciosas

Inactive

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA

MADRID

MADRID

Servicio de Hematología

Inactive

HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE
HIERRO MAJADAHONDA

MADRID

MADRID

Servicio de Medicina Interna

Medication

Marabavir

Comprimido*

Active Principles: marabavir|

Experimental

Valcyte

Comprimido

Active Principles: VALGANCICLOVIR|

Comparator

Un estudio para determinar cómo de seguro y eficaz es maribavir frente a Valganciclovir en el tratamiento del citomegalovirus (CMV) en pacientes transplantados.

Estado	Tipo Participantes	Rangos de Edad
Reclutando	Población especialmente vulnerable , Pacientes	Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)
Género	Fases	Participantes
	Fase II	160

Información

Identificador

2010-024247-32

Enfermedad investigada

INFECCIONES POR CMV EN RECEPTORES DE TRASPLANTES

Título Científico

ESTUDIO DE FASE 2, ALEATORIZADO, DE BÚSQUEDA DE DOSIS PARA EVALUAR LA SEGURIDAD Y LA ACTIVIDAD ANTI CITOMEGALOVIRUS (CMV) DE MARIBAVIR FRENTE A VALGANCICLOVIR PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES POR CMV EN RECEPTORES DE TRASPLANTES SIN ENFERMEDAD ORGÁNICA POR CMV

Justificación

El citomegalovirus (CMV) es una de las infecciones virales más frecuentes en pacientes que reciben trasplantes y sigue siendo un problema importante en esa población asociado al uso de quimioterapia que suprime el sistema inmune.

Incluso cuando se usan tratamiento profiláctico o preventivo de CMV en diversas poblaciones de trasplantes de alto riesgo, la infección o enfermedad por CMV puede aparecer tanto en los 3 primeros meses (temprano) después del trasplante como en fases posteriores. Además de los efectos directos (manifestados como enfermedad orgánica por CMV o infección sintomática por CMV), se sabe también que el CMV puede producir algunas secuelas indirectas. Algunas de ellas son un aumento de la incidencia de infecciones oportunistas, una asociación entre CMV y enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) (donde las células inmunitarias trasplantadas (linfocitos) atacan a las células del cuerpo donde se han trasplantado) sobre todo en pacientes con Trasplante de Células Madre (TCM) y asociaciones entre CMV y rechazo del injerto en trasplante de órgano sólido (TOS), y una menor supervivencia de los pacientes. Los fármacos actualmente disponibles contra el CMV son ganciclovir intravenoso (IV) u oral, valganciclovir oral, foscarnet intravenoso y cidofovir intravenoso. Aunque estos fármacos se consideran generalmente eficaces, su utilización se ve limitada por sus toxicidades, especialmente la supresión de la médula

ósea y la insuficiencia renal. Maribavir es un nuevo antiviral potente y selectivo, con un mecanismo de acción novedoso contra el CMV y un perfil favorable de seguridad. Forma parte de una nueva clase de medicamentos, los ribósidos de benzimidazol. El maribavir es activo frente a cepas del CMV que son resistentes a ganciclovir, aciclovir, cidofovir, o foscarnet.

Objetivo Principal

Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de diferentes dosis de maribavir frente a valganciclovir, administradas por vía oral durante 12 semanas, para el tratamiento de infecciones por CMV en receptores de trasplantes de células madre o de órgano sólido que no presenten enfermedad orgánica por CMV.

Evaluar la actividad antiviral de diferentes dosis de maribavir frente a valganciclovir en esta población de sujetos.

VARIABLES DE EVALUACIÓN PRIMARIA

El objetivo principal del estudio es evaluar la seguridad y la tolerabilidad de diferentes dosis de maribavir frente a valganciclovir en la población del estudio. El análisis principal de la seguridad consistirá en la evaluación de acontecimientos adversos aparecidos con el tratamiento (AAAT), definidos como cualquier AA que comience durante el período de tratamiento del estudio (y hasta 7 días después de la administración de la última dosis del fármaco del estudio) y que no se haya observado en el momento basal, o que se haya observado en el momento basal pero haya aumentado en frecuencia y/o intensidad durante el período de tratamiento con el fármaco del estudio (y hasta 7 días después de la administración de la última dosis del fármaco del estudio).

Momentos temporales de evaluación primaria

7 días después de la última dosis del estudio.

Objetivo Secundario

Evaluar la farmacocinética y la farmacodinamia de maribavir en esta población de sujetos.
Identificar un régimen posológico de maribavir para el tratamiento de las infecciones por CMV en estudios futuros.

VARIABLES DE EVALUACIÓN SECUNDARIA

Los análisis de la eficacia se centrarán principalmente en el efecto antiviral de los tratamientos con los fármacos del estudio en las concentraciones de ADN del CMV en el plasma a las 3 y 6 semanas; se evaluarán los criterios de valoración correspondientes utilizando análisis de modelos.

Momentos temporales de evaluación secundaria

3 semanas

Criterios de Inclusión

1. Tener ≥ 18 años de edad.
 2. Ser receptores de un trasplante de células madre o de órgano sólido.
 3. Presentar infección documentada por CMV en sangre o plasma, con un valor en la visita de selección de ≥ 1.000 a ≤ 100.000 copias de ADN por ml determinado mediante reacción en cadena de la polimerasa (RCP) cuantitativa o un tipo similar de análisis cuantitativo del CMV. Se podrán usar los resultados del laboratorio central o de un laboratorio local para fines de cualificación.
 4. Presentar infección por el CMV que no cumpla la definición de enfermedad orgánica por CMV en el momento de
-

su inclusión (véase el apéndice IV).

5. Presentar una infección por CMV sin resistencia conocida a ganciclovir/valganciclovir, foscarnet, o cidofovir sobre la base de datos genotípicos.

6. Haber obtenido todos estos resultados como parte de las evaluaciones analíticas de selección (se podrán usar los resultados del laboratorio central o de un laboratorio local para fines de cualificación):

- Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 500/\text{mm}^3$ [$0,5 \times 10^9/\text{l}$].

- Recuento de plaquetas $\geq 25.000/\text{mm}^3$ [$25 \times 10^9/\text{l}$] - Hemoglobina $\geq 8 \text{ g/dl}$.

7. En las mujeres, ser posmenopáusica, estar esterilizada quirúrgicamente, o haber obtenido un resultado negativo en la prueba de embarazo realizada como parte de las evaluaciones analíticas de selección (se podrán usar los resultados de las pruebas de embarazo realizadas por el laboratorio central o por un laboratorio local para fines de cualificación). Las mujeres en edad fértil deberán comprometerse también a utilizar un método aceptable de anticoncepción, según lo determinado por el investigador, durante el período de administración del fármaco del estudio y hasta tres meses después. Los anticonceptivos hormonales no podrán ser el único método anticonceptivo utilizado.

En el caso de los varones, deberán comprometerse a utilizar un método aceptable de anticoncepción, según lo determinado por el investigador, durante el período de administración del fármaco del estudio y hasta tres meses después.

8. Poder tragar comprimidos.

9. Ser informado de la naturaleza del estudio y otorgar un consentimiento informado por escrito antes de someterse a ningún procedimiento específico del estudio. [NOTA: Los sujetos deberán estar plenamente capacitados para otorgar su consentimiento.]

10. Ser evaluados por el investigador para determinar si reciben un tratamiento profiláctico adecuado frente a las infecciones por herpesvirus distintos del CMV (p. ej., virus del herpes simple [VHS tipo 1 y tipo 2] y virus de la varicela zóster [VVZ]) conforme a las directrices institucionales o la práctica habitual, teniendo en cuenta que maribavir carece de actividad in vitro frente a estos virus.

Criterios de Exclusión

Los sujetos no deberán:

1. Haber recibido ninguno de los tratamientos siguientes cuando se inicie el fármaco del estudio:

- ganciclovir

- valganciclovir

- foscarnet

- cidofovir

- Inmunoglobulina contra el CMV (IGIV CMV, Cytogam®)

- leflunomida

- artesunato

NOTA: Los sujetos podrán haber recibido alguno de esos productos antes de su inclusión en el estudio, pero deberán suspender su administración y dejar un período de 'lavado' ≥ 24 horas entre la última dosis y el inicio de la administración del fármaco del estudio.

2. Tener alergia conocida a alguno de los fármacos del estudio (por ejemplo, valganciclovir) o a sus excipientes.

3. Tener un aclaramiento estimado de creatinina $< 10 \text{ ml/min}$ o precisar diálisis cuando se inicie la administración del fármaco del estudio.

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

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

6. Tener alguna enfermedad grave con una supervivencia prevista inferior a 6 semanas.

7. Estar embarazada (según lo determinado mediante análisis de la gonadotropina coriónica humana Beta antes del inicio del fármaco del estudio) o en período de lactancia.

8. Haber recibido algún compuesto experimental (no aprobado todavía) con actividad conocida frente al CMV en los 30 días anteriores al inicio del fármaco del estudio.

9. Presentar algún trastorno médico o quirúrgico clínicamente significativo que, en opinión del investigador o del promotor, pueda interferir con la administración del fármaco del estudio o con la interpretación de los resultados del estudio, o comprometer la seguridad o el bienestar del sujeto.

Calendario

Autorización
26/04/2013

Inicio de Ensayo
27/08/2013

Fin de ensayo
02/07/2014

Última actualización
16/06/2016

Promotor

VIROPHARMA INCORPORATED Estados Unidos

730 Stockton Drive 19341 Exton, PA

Contact Person

Viropharma - Clinical Study Manager

0032 2 3007811

Katrien.Danneels@viropharma.com

Monetary support: Viropharma Incorporated|

Centros

Inactivo

COMPLEJO HOSPITALARIO DE NAVARRA*

NAVARRA

NAVARRA

Servicio de Hematología

Inactivo

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO
DE SANTIAGO

A CORUÑA

MADRID

Servicio de Medicina Interna

Inactivo

HOSPITAL CLINIC I PROVINCIAL DE BARCELONA
BARCELONA
BARCELONA

Servicio enfermedades infecciosas

Inactivo

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO
VALENCIA
VALENCIA

Servicio de Hematología y Oncología Médica

Inactivo

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON(*)
BARCELONA
BARCELONA

Servicio de Enfermedades Infecciosas

Inactivo

HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE
VALENCIA
VALENCIA

Servicio de Medicina Digestiva

Inactivo

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CRUCES
VIZCAYA
VIZCAYA

Unidad de enfermedades infecciosas

Inactivo

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA
MADRID
MADRID

Servicio de Hematología

Inactivo

HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA
MADRID
MADRID

Servicio de Medicina Interna

Medicamentos

Marabavir
Comprimido*

Principios Activos: marabavir|

Valcyte
Comprimido

Principios Activos: VALGANCICLOVIR|

Experimental

Comparador