

Een gerandomiseerde, open studie in Fase II met telaprevir (VX-950), om de 12 uur of om de 8 uur toegediend samen met hetzij Peg-IFN alfa2a (Pegasys®) en RBV (Copegus®) of Peg-IFN alfa2b (PegIntron®) en RBV (Rebetol®), voor de behandeling van patiënten met een chronische infectie door het hepatitis C-virus van genotype 1 die nog geen behandeling gekregen hebben. (VX950-TiDP24-C208)

Gepubliceerd: 24-10-2007 Laatst bijgewerkt: 09-05-2024

Het doel van deze studie is het onderzoeken van de veiligheid en werkzaamheid van telaprevir als deze stof in combinatie met de huidige standaardbehandeling wordt toegediend. Twee verschillende doseringsschema's van telaprevir worden bestudeerd...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON30970

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Telaprevir onderzoek bij patiënten met chronische genotype 1 HCV infectie

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen
- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

Hepatitis C infectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: sponsor van dit onderzoek (Tibotec BVBA)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: behandel naieve patienten, chronische hepatitis C infectie, genotype 1, proteaseremmer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Effectiviteit van de behandeling wordt onderzocht aan de hand van:

- het relatieve aantal patienten met niet detecteerbaar HCV RNA op alle tijdstippen en na voltooiing van alle anti-HCV therapie;
- tijd tot eerste niet-detecteerbare HCV RNA niveau;
- het relatieve aantal patienten met virale doorbraak (toename > 1 log in HCV RNA vanaf laagst bereikte niveau of een waarde van HCV RNA > 100 IU/ml bij patienten waar eerder geen HCV RNA meer gevonden werd);
- het relatieve aantal patienten met een partiele respons (tenminste 2 log verlaging t.o.v. baseline, maar niet ondetecteerbaar) op enig moment);
- HCV RNA waardes en veranderingen t.o.v. baseline in de tijd;
- vroege virale kinetiek (antivirale effectiviteit - epsilon) en veranderingen

in HCV RNA t.o.v. baseline in de tijd tijdens de eerste behandelweek en daarna tot einde behandeling;

- het relatieve aantal patiënten in iedere behandelingsgroep met een doorlopende virale respons 24 weken na het einde van de behandeling.

Farmacokinetische analyse: farmacokinetiek van telaprevir en VRT-127394, Peg-IFNs, en RBV; de mogelijke drug-drug interactie van RBV, telaprevir, en ieder type van Peg-IFN.

Secundaire uitkomstmaten

N.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

170 miljoen mensen in de wereld (ongeveer 3% van de wereldpopulatie) zijn geïnfecteerd met het hepatitis C virus (HCV), waarvan ongeveer 8 miljoen mensen in Europa (prevalentie gemiddeld 1%). Ongeveer 70% van de acute HCV infecties blijft aanwezig. Chronische HCV infecties worden vaak geassocieerd met ernstige leverziekte en is een belangrijke doodsoorzaak wereldwijd. De verwachting is dat het aantal sterfgevallen door HCV infectie substantieel zal toenemen tussen 2009 en 2019.

De huidige standaardbehandeling voor patiënten met hepatitis C, gepegyleerd interferon (Peg-IFN) in combinatie met ribavirin (RBV), leidt tot een langdurige klaring van HCV RNA in ongeveer 50% van de patiënten met genotype 1 hepatitis C. De huidige standaardtherapie heeft veel bijwerkingen, zoals griepsymptomen, neuropsychiatrische effecten (Peg-IFN) en misselijkheid, gewichtsverlies en hemolytische anemie (RBV) hetgeen vaak leidt tot dosisreductie of dosisinterrupties. Een aantal patiënten is niet geschikt voor de huidige therapie door co-morbiditeiten, zoals gedecompenseerde leverziekte en nierfalen.

Er is behoefte aan hepatitis C therapieën die effectiever zijn en die beter verdragen worden dan de beschikbare behandelingen. Het beschikbaar komen van een antiviraal geneesmiddel zoals telaprevir, effectiever in combinatie met direct of indirect werkende antivirale medicijnen, met een beter veiligheidsprofiel, een betere langdurige respons, en een kortere behandelduur, is wenselijk. Telaprevir is een remmer van de NS3-4A protease, en is op dit

moment in ontwikkeling in een dosis van 750mg q8h gecombineerd met standaardtherapie voor chronische genotype 1 hepatitis C. Deze dosering is gebaseerd op een 14-daagse trial die liet zien dat telaprevir monotherapie in deze dosering leidde tot een continue afname van HCV RNA tijdens dosering bij de meeste patiënten. Het is te verwachten dat co-administratie van telaprevir met standaardtherapie een langdurig antiviraal effect heeft wanneer minder vaak wordt gedoseerd met een gelijke totale dagelijkse dosering.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is het onderzoeken van de veiligheid en werkzaamheid van telaprevir als deze stof in combinatie met de huidige standaardbehandeling wordt toegediend. Twee verschillende doseringsschema's van telaprevir worden bestudeerd, in combinatie met de verschillende standaardbehandelingen. In een substudie wordt het farmacokinetische profiel van telaprevir, VRT-127394 en ribavirine bestudeerd, alsmede de vroege virale kinetiek.

Onderzoeksopzet

Dit is een open, gerandomiseerde, multicentrische onderzoek met patiënten met een chronische infectie met HCV van genotype 1 die 1 van de 2 verschillende doseringen krijgen van telaprevir in combinatie met een standaardtherapie peginterferon/ ribavirine (Peg-IFN alfa2a [Pegasys®] en ribavirine [Copegus®] of Peg IFN alfa2b [PegIntron®] en ribavirine [Rebetol®] in de standaarddoses). Gepland is om in totaal 160 patiënten (40 per behandelingsgroep) te behandelen. Het onderzoek omvat een selectiefase van ongeveer 4 weken, een behandelingsfase van 24 tot 48 weken en een opvolgingsfase van ten minste 24 weken.

Er zijn 4 behandelingsgroepen in deze studie. Alle patiënten worden willekeurig verdeeld over één van die vier behandelingsgroepen.

- A: Telaprevir 750 mg om de 8 uur, in combinatie met Pegasys® en Copegus®
- B: Telaprevir 750 mg om de 8 uur, in combinatie met PegIntron® en Rebetol®
- C: Telaprevir 1125 mg om de 12 uur, in combinatie met Pegasys® en Copegus®
- D: Telaprevir 1125 mg om de 12 uur, in combinatie met PegIntron® en Rebetol®

Dit onderzoek omvat de volgende fasen:

- Een selectiefase van ongeveer 4 weken
- Een behandelingsfase : Telaprevir wordt 12 weken toegediend, de overige medicatie tot 48 weken, afhankelijk van de respons op de behandeling.
- Een follow-up fase van 24 weken om te zien hoe goed de patiënt blijft reageren op de hele behandeling of om het virus in het bloed te bestuderen, als hij/zij onvoldoende reageerde op de behandeling.

Voor de substudie worden bij het eerste bezoek, bij het bezoek in week 8 en bij het bezoek in week 20 nog respectievelijk 4, 9, en 9 keer extra bloed worden afgenomen tot 12 uur na toediening van de studiemedicatie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Telaprevir: tabletten die via de mond (= oraal) worden ingenomen. - Pegasys® wordt verstrekt als een voorgevulde (180 microgram) spuit en moet eenmaal per week worden geïnjecteerd. - Copegus® wordt verstrekt in de vorm van tabletten in een flesje, die 2x daags via de mond moeten worden ingenomen. - PegIntron® wordt verstrekt als een injectiepen klaar voor gebruik en moet eenmaal per week worden toegediend. - Rebetol® wordt verstrekt in de vorm van tabletten in een blisterverpakking, die 2x daags via de mond moeten worden ingenomen.

Inschatting van belasting en risico

De volgende procedures worden uitgevoerd tijdens het onderzoek (zie ook flow-chart protocol en patienteninformatie):

- Elektrocardiogram (ECG) : Bij het startbezoek zullen twee ECGs worden genomen.
- Beoordeling van de lever: Aan het begin van het onderzoek wordt nagegaan wat het effect is van het hepatitis C virus op de lever is tot dan toe. Dit wordt doorgaans nagegaan als onderdeel van de normale klinische praktijk voordat een behandeling tegen hepatitis C virus wordt opgestart. Wanneer een dergelijke bepaling om enige reden niet is gedaan in de afgelopen 3 jaar, wordt deze gedaan voor deelname aan het onderzoek. Afhankelijk van het ziekenhuis zal een leverbiopsie of een Fibroscan worden uitgevoerd.
- Lichamelijk onderzoek: Een volledig onderzoek van alle lichaamsdelen.
- De lichaamstemperatuur, pols (hartslag) en bloeddruk
- Bloedafnames: Bij alle bezoeken tijdens dit onderzoek zal bloed worden afgenomen. Bloed zal 6 maal worden afgenomen bij het startbezoek en 2 maal op Dag 2. In totaal wordt er tijdens de hele studie ten hoogste 850 ml bloed afgenomen.
- Urinetests: Bij de meeste bezoeken zullen veiligheidstesten worden gedaan op urine.
- Zwangerschapstest; een test op bloed wordt gedaan bij het selectiebezoek; bij andere bezoeken wordt een test gedaan op urine. Wanneer geen maandelijks bezoek is gepland, zal thuis een zwangerschapstest moeten worden gedaan door de patient tot 24 weken na de laatste dosis ribavirine.
- Vasten voor het bezoek; bij sommige bezoeken is het nodig niet meer te eten of drinken vanaf 8 uur voor het bezoek.
- Dagboek: Patienten wordt gevraagd tijdstip van inname van studiemediactie bij te houden in een dagboek.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Dr. Paul Jansenweg 150
5026 RH Tilburg
Nederland

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Dr. Paul Jansenweg 150
5026 RH Tilburg
Nederland

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 van 18-65 jaar.
2. Chronische genotype 1 hepatitis C infectie. Chronische status van de ziekte moet worden bevestigd door tenminste 1 van de volgende standaard criteria:
 - risicofactor in verleden (bijv. intraveneus drugsgebruik of bloed transfusie), of
 - abnormale alanine aminotransferase (ALT) waarden gedurende meer dan 6 maanden voor screening(NB: verhoogde ALT is geen inclusie criterium als wordt voldaan aan een van de andere criteria voor chronische hepatitis C, of
 - diagnose hepatitis C meer dan 6 maanden voor de screening periode.
3. Nog niet behandeld voor HCV (inclusief onderzoeksmedicatie).
4. Screening labwaarden van de volgende variabelen binnen gedefinieerde acceptabele waarden:
 - Absolute neutrofielen $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - Trombocyten $\geq 100,000/\text{mm}^3$
 - Bilirubine binnen normaalwaarden (met uitzondering van patienten met Gilbert's Syndroom)

Hemoglobine binnen normaalwaarden

Alle overige hematologische en klinisch chemische waarden mogen geen klinisch significante afwijkingen vertonen, zoals beoordeeld door de onderzoeker.

5. Aantoonbaar plasma HCV RNA > 10,000 IU/mL bij start van de trial.

6. Liver biopsie (voorkeur) of Fibroscan (alternatief) uitgevoerd maximaal drie jaar voorafgaand aan het screeningsbezoek om de graad van lever fibrose te bepalen. Wanneer geen biopsie of Fibroscan resultaten beschikbaar zijn bij screening, dient een dergelijke procedure uitgevoerd te worden als onderdeel van de screeningsprocedures.

7. Volgens de onderzoeker verder in goede conditie.

8. Toestemming om 2 effectieve anticonceptiva te gebruiken indien heterosexueel actief (zoals beschreven in hoofdstuk 5.2.4 van het protocol), tenzij de mannelijke partner een sterilisatie heeft ondergaan of de vrouwelijke partner een dubbelzijdige eierstokverwijdering heeft ondergaan, een totale baarmoederverwijdering heeft ondergaan of tenminste 2 jaar postmenopausaal is.

9. Bereid zich te onthouden van enige medicatie, stoffen of voeding die verboden zijn tijdens dit onderzoek.

10. Informed Consent Form (ICF) vrijwillig getekend voor de eerste trial gerelateerde handeling.

11. Toestemmen niet deel te nemen aan andere klinische trials (met uitzondering van observationeel onderzoek) tijdens zijn/haar deelname aan dit onderzoek trial.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een medische conditie die in de ogen van de onderzoeker de resultaten kan beïnvloeden van het onderzoek of die een extra risico vormt voor de toediening van de trialmedicatie aan de patient.

2. Enige medische contraindicatie voor Peg-IFN alfa2a, Peg-IFN alfa2b, of RBV therapie inclusief, maar niet beperkt tot de volgende:

- abnormale thyroïd stimulerend hormoon (TSH) spiegels (tenzij goed onder controle door medicatie) of slecht gecontroleerde schildklier functie;
- bewijs van klinisch significante hartstoornis;
- geschiedenis van psychiatrische aandoeningen die volgens de onderzoeker een contra-indicatie is voor het gebruik van IFN therapie;
- antinuclear antibody (ANA) titer $\geq 1:320$;
- geschiedenis van hemoglobinopathieën.

3. Geschiedenis van of bewijs van cirrose of gedecompenseerde lever ziekte gedefinieerd als een voormalige of actuele ascites, leverencefalopathie, oesofaryngeale bloeding of spataderen in de maag.

4. Enig andere oorzaak van leverziekte naast hepatitis C; zoals hepatitis B, drug of alcohol gerelateerde cirrose, auto-immuun hepatitis, hemochromatose (ijzerstapelingsziekte), ziekte van Wilson (koperstapelingsziekte), nonalcohol-steatohepatitis, of primaire biliaire cirrose .

5. Diagnose van of verdenking op een hepatocellulair carcinoom. Alfa-fetoproteïne moet bij screening minder zijn dan 50 ng/mL. Indien hoger, dan mag geen aanwezigheid van een ruimteinnemend proces op een echo zijn gedocumenteerd.

6. Geschiedenis van of verdenking op gebruik van alcohol, barbituraten, of amfetamine of verdovende middelen, die volgens de onderzoeker de veiligheid en/of de medewerking aan de trial procedures van de patient in gevaar brengen.
7. Humaan immunodeficientie virus (HIV) of hepatitis B virus (HBV) co-infectie.
8. Vrouwen die zwanger zijn, plannen zwanger te raken of borstvoeding geven, en partners van vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.
9. Overgevoeligheid voor tartrazine.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelnemers

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-10-2007
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Copegus®
Generieke naam:	Ribavirine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Pegasys®
Generieke naam:	Peginterferon alfa-2a
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	PegIntron®
Generieke naam:	Peginterferon alfa-2b
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Rebetol®
Generieke naam:	Ribavirine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Telaprevir
Generieke naam:	Telaprevir

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2007-001044-44-NL
CCMO	NL19209.058.07