

Een blind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten geïnfecteerd met hepatitis C van genotype 1 ter evaluatie van de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van herhaalde doses TMC435350 met of zonder peginterferon alfa-2a en ribavirine.

Gepubliceerd: 25-10-2007 Laatste bijgewerkt: 19-03-2025

Primaire doelstellingen: - bepalen van de dosisafhankelijkheid van het antivirale effect van TMC435350 tijdens 1 week monotherapie bij HCV patiënten die nog niet eerder behandeld geweest zijn.- bepalen van de dosisafhankelijkheid van het antivirale...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON32015

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TMC435350 onderzoek bij patiënten met hepatitis C van genotype 1

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

Hepatitis C infectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: Industrie ;met name de sponsor van de studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chronische hepatitis C infectie, Copegus, Pegasys, virale proteaseremmer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire parameter voor werkzaamheid is de daling in virale belasting na 4 weken behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire parameters zijn:

- de proportie van patiënten met hoeveelheid virus ('viral load') beneden de limiet van kwantificatie en detectie.
- per behandelingsgroep zal men de proportie van patiënten met virale 'breakthrough' nagaan.
- relevante veranderingen virale sequentie (virale genoom).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het hepatitis C-virus (HCV) is wereldwijd een van de belangrijkste oorzaken van leverziekte en vormt het onderwerp van veel medisch onderzoek. Naar raming

zouden 170 miljoen mensen (dat is 3% van de wereldbevolking) geïnfecteerd zijn met HCV. Meer dan 50% van de HCV-infecties wordt chronisch van aard. Dit kan de oorzaak zijn van de ontwikkeling van leverfibrose, cirrose en occasioneel een hepatocellulair carcinoom. Een chronische HCV-infectie is de belangrijkste oorzaak van leverinsufficiëntie die noopt tot een levertransplantatie.

De huidige behandelingen van HCV zijn gebaseerd op peginterferon alfa-2a (PegIFN-*), in combinatie met ribavirine (RBV). Deze combinatietherapie leidt bij ongeveer 80% van de patiënten met een infectie met HCV met genotypes 2 en 3 en bij ongeveer 45% van de personen met een infectie met HCV met genotype 1 tot een blijvende virologische respons. Naast de beperkte werkzaamheid op HCV van genotype 1, heeft de combinatietherapie belangrijke bijwerkingen en wordt ze door sommige patiënten slecht verdragen. Belangrijke bijwerkingen omvatten griepachtige symptomen, hematologische afwijkingen en neuropsychiatrische symptomen.

In recente klinische studies met nieuwe experimentele geneesmiddelen die rechtstreeks op het viraal gecodeerde protease inwerken, werd aangetoond dat significante dalingen van de virale belasting met HCV kunnen worden bereikt met korte kuren van een monotherapie of bij toediening ervan naast een combinatietherapie met PegIFN + RBV. Er bestaat een behoefte aan HCV-inhibitoren zonder de nadelen van de huidige HCV-behandeling, zoals bijwerkingen, een beperkte werkzaamheid, het ontstaan van resistentie en een gebrekkige therapietrouw.

Leadoptimisatie heeft tot nieuwe moleculen met een lage EC50 geleid, waaronder TMC435350. TMC435350 bleek in enzymatische in vitro-tests en tests van de HCV-replicatie met behulp van het cellulaire replicamodel een remmer van de HCV NS3/NS4A-proteasewerking te zijn. TMC435350 heeft in vitro een EC50 op de HCV-replicatie van 8 nM (6 ng/ml) in de humane hepatoom cellijn (Huh7)-Luc-celijn, ontworpen met een genotype 1 HCV- replicasequentie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

- bepalen van de dosisafhankelijkheid van het antivirale effect van TMC435350 tijdens 1 week monotherapie bij HCV patiënten die nog niet eerder behandeld geweest zijn.
- bepalen van de dosisafhankelijkheid van het antivirale effect van TMC435350 in 3 of 4 weken durende combinatietherapie met PegIFNalfa-2a en ribavirine bij HCV patiënten die nog niet eerder behandeld geweest zijn.

Secundaire doelstellingen:

- bepalen van de doeltreffendheid en veiligheid van twee geselecteerde dosissen van TMC435350 gedurende 4 weken, toegediend in combinatie met PegIFN*-2a en RBV aan behandelingsservaren deelnemers met een HCV-infectie (niet-responders of hervallers na een eerdere op IFN gebaseerde behandeling, die de anti-HCV-behandeling niet hadden stopgezet wegens bijwerkingen [AE*s]);
- bepalen van de frequentie, kinetische en genetische eigenschappen van een

virale doorbraak van HCV tijdens een monotherapie en combinatietherapie; de genetische eigenschappen van een virale doorbraak zullen ook worden bepaald tijdens een SoC-behandeling;

- bepalen van de snelle virologische respons (rapid virologic response of RVR) bij de deelnemers van week 4 tot en met week 24 (na 20 weken SoC-behandeling) of week 48 (na 44 weken SoC-behandeling), met het oog op de bepaling van de incidentie van een blijvende virologische respons (sustained virologic response of SVR) op deze tijdstippen en tijdens een observatieperiode van 24 weken zonder behandeling;
- bestuderen van de potentiële geneesmiddel-geneesmiddelinteractie van TMC435350 met RBV.

Onderzoeksopzet

96 behandelingsnaïeve en 24 behandelingservaren deelnemers (niet-responders op een eerdere IFN-gebaseerde therapie of hervallers die de anti-HCV-therapie niet hadden stopgezet wegens bijwerkingen [AE*s]) met een chronische infectie met HCV van genotype 1 zullen in deze studie worden opgenomen. Bovendien zullen met HCV geïnfekteerde deelnemers die aan de studie met TMC435350-TiDP16-C101 hebben deelgenomen, worden ondergebracht in een open panel met een dosis die al eerder veilig en doeltreffend is gebleken.

De studie zal bestaan uit een screeningperiode van maximum 6 weken, een behandelingsperiode met TMC435350 of placebo gedurende 4 weken, een daaropvolgende behandelingsperiode van maximum 44 weken met SOC-behandeling, zoals voorzien door de opdrachtgever (nl. Pegasys® en Copegus®), en een post-SoC- opvolgingsperiode van 24 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Een eerste cohort van 48 behandelingsnaïeve deelnemers zal willekeurig worden gespreid over een laaggedoseerde behandeling of placebo. Deze cohort zal gelijkelijk worden verdeeld over de Panels A en B. In deze eerste cohort zal elk panel twee dosisgroepen van TMC435350 omvatten (25 of 75 mg; telkens n = 9 deelnemers) en één placebogroep (n = 6 deelnemers). Deelnemers aan Panel A zullen gedurende 7 dagen worden behandeld met een monotherapie met TMC435350 of placebo. Deze 7 dagen durende periode van monotherapie zal worden gevolgd door een periode van 21 dagen met een gecombineerde tritherapie, waarbij TMC435350 of placebo worden toegediend in combinatie met PegIFN-2a (Pegasys®) en RBV (Copegus®). Deelnemers in Panel B zullen gedurende 4 weken met de gecombineerde tripletherapie worden behandeld. Regels voor de stopzetting van de behandeling wegens dosisbeperkende toxiciteit en definities voor de bepaling van een mogelijke >Maximum Tolerated Dose> (MTD) werden gedefinieerd. Data Review Meetings met de hoofdonderzoeker zullen door de opdrachtgever worden georganiseerd vóór de dosisverhoging, als volgt: na een zorgvuldige blinde beoordeling van de veiligheid, de tolerantie en in de mate van het mogelijke de farmacokinetische gegevens in de cohort met een lage dosis na de eerste week, zal een volgende cohort met 24 behandelingsnaïeve deelnemers worden gerandomiseerd met het oog op een behandeling met een middelmatige

dosis (200 mg) of placebo. Deze cohort zal eveneens gelijkelijk worden verdeeld over de Panels A en B. In deze tweede cohort zal elk panel bestaan uit één dosagroep met TMC435350 (200 mg, n = 9 deelnemers) en één placebogroep (n = 3 deelnemers). De gecombineerde behandeling met PegIFN γ -2a en RBV in de Panels A en B zal worden uitgevoerd zoals beschreven voor de eerste cohort. Na een zorgvuldige geblindeerde beoordeling van de veiligheid, de tolerantie en de farmacokinetische gegevens na het beëindigen van de cohort met middelmatige dosis, zal een derde cohort met 24 behandelingsnaïeve deelnemers worden gerandomiseerd met het oog op de behandeling met een hoge dosis (400 mg) of placebo. Dit cohort zal opnieuw gelijkelijk worden verdeeld over de Panels A en B. In deze derde cohort zal elk panel bestaan uit één dosagroep met TMC435350 (400 mg of de uiteindelijk geselecteerde dosis op basis van de veiligheid en farmacokinetische gegevens, maar niet meer dan 400 mg; n = 9 deelnemers) en één placebogroep (n = 3 deelnemers). De gecombineerde behandeling met PegIFN γ -2a en RBV in de Panels A en B zal worden uitgevoerd zoals beschreven voor de eerste cohort. Na een geblindeerde beoordeling van de veiligheid en farmacokinetische gegevens in de cohort van behandelingsnaïeve deelnemers met de hoogste dosis na de eerste week, zullen de 24 behandelingservaren deelnemers (niet-responders of hervallers) willekeurig worden verdeeld over twee dosagroepen met TMC435350 (200 mg of 400 mg, of de uiteindelijk geselecteerde dosis op basis van de veiligheid, tolerantie en farmacokinetische gegevens, maar niet meer dan 400 mg; telkens n = 9 deelnemers) of placebo (n = 6 deelnemers) in Panel C. Deze deelnemers zullen gedurende 28 dagen worden behandeld met een gecombineerde tripletherapie. De randomisatie in deze cohort zal worden gestratificeerd voor eerdere hervallers en niet-responders. Bovendien zullen 10 met HCV geïnfecteerde, niet-reagerende of hervallen deelnemers die hebben deelgenomen aan de studie met TMC435350-TiDP16-C101, in deze laatste cohort worden opgenomen. Al deze deelnemers zullen gedurende 28 dagen worden behandeld met de gecombineerde tritherapie, met inbegrip van een actieve behandeling met TMC435350 in een dosis van 400 mg (of de uiteindelijk geselecteerde dosis op basis van de veiligheid, tolerantie en farmacokinetische gegevens, maar niet meer dan 400 mg), in combinatie met RBV en PegIFN γ -2a na de veilige beëindiging van de dosis van 400 mg in Panel B. Na iedere 28 dagen durende behandelingsperiode zal aan de deelnemers kosteloos een standaardbehandeling (Standard of Care of SoC) met PegIFN γ -2a (Pegasys®) en RBV (Copegus®) worden voorgesteld tot week 48 (of week 24), afhankelijk van de virologische respons tijdens de initiële 20 weken durende behandeling.

Inschatting van belasting en risico

Beschrijf de belasting en risico voor de proefpersonen in het kader van het onderzoek zoals het aantal bloedafnames, het aantal bezoeken bij de arts/onderzoeker, lichamelijk onderzoek, het aantal en soort vragenlijsten en/of dagboekjes, lichamelijk of psychisch ongemak, mogelijke schadelijke bijwerkingen van de behandeling.

- Aantal bloedmonsters:

Panel A: 199 - 3.9 ml per sample

Panel B-C-D: 198 - 3.9 ml per sample

Bij drop out: 20 bloedmonsters; 4,4ml per sample.

- Aantal bezoeken aan de arts: 46

- Lichamelijk onderzoek: 14
- Risico's: Bij gezonde personen werden volgende bijwerkingen gemeld (zij kregen ofwel placebo ofwel het onderzoeksgeneesmiddel): dunne ontlasting, diarree, winderigheid, zwaarhoofdigheid, frequente stoelgang, lichthoofdigheid, slaperigheid. Verder werd een lichte en voorbijgaande roodheid van de huid na rechtstreekse blootstelling aan de zon gemeld bij drie proefpersonen die ofwel TMC435350 of placebo kregen.
Andere risico's: gevoeligheid van de huid voor de zon; huiduitslag; gekende bijwerkingen van de standaardbehandeling; mogelijke risico's bij een bloedafname.
- Rechtvaardiging van het onderzoek: Tijdens de studie zal de patiënt nauwlettend medisch opgevolgd worden. Na de 'experimentele' periode van 28 dagen (waarvan 21 dagen in combinatie met de standaardbehandeling), wordt de standaardbehandeling voor HCV gegeven tot week 24 of 48 (afhankelijk van de respons).

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Roderveldlaan 1
2600 Berchem
BE

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Roderveldlaan 1
2600 Berchem
BE

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. Leeftijd tussen 18 en 70 jaar, inclusief beide uitersten;
2. Gedocumenteerde chronische infectie met HCV van genotype 1a of 1b (diagnose van hepatitis C > 6 maanden vóór de screeningperiode), geëvalueerd met behulp van een *line probe*-test; behandelingsnaïeve deelnemers of voorheen niet-reagerende/hervallen deelnemers bij eerdere behandelingen (IFN/RBV of gepegyleerd IFN/RBV) die de anti-HCV-therapie niet hebben stopgezet wegens bijwerkingen; patiënten met een infectie met HCV van genotype 1 met hemofilie of een stabiel gebruik van methadon kunnen in de studie worden opgenomen; (een subtypering van patiënten met genotype 1a en 1b zal eveneens worden uitgevoerd);
3. Vrijwillig ondertekenen van een ICF vóór de eerste studiegerelateerde activiteit;
4. In staat zijn te voldoen aan de vereisten van het protocol en over goed toegankelijke aders beschikken;
5. Een plasmabelasting met het HCV-virus * 10.000 IE/ml bij de screening (geëvalueerd met behulp van de Taqman-test);
6. Een lichaamsgewicht gedefinieerd met behulp van de Quetelet Index (Body Mass Index [BMI], gewicht in kilogram, gedeeld door het kwadraat van de lengte in meter) tussen 18 en 32 kg/m², beide uiterste waarden inbegrepen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Tekens van een leveraandoening Child Pugh B of C met een Metavir-score 4 bij de screening; voorgeschiedenis van of bewezen gedecompenseerde levercirrose, gedefinieerd als een vroegere of huidige geschiedenis van ascites, hepatische encefalopathie, bloedende slokdarm- of maagvarices. Elke andere oorzaak van een significante leveraandoening naast hepatitis C: dit kan omvatten, maar is niet beperkt tot hepatitis B, drugs- of alcoholgerelateerde cirrose, auto-immuunhepatitis, hemochromatose, ziekte van Wilson, niet-alcoholische steatohepatitis of primaire biliaire cirrose. Individuen met een diagnose of vermoeden van hepatocellulair carcinoom;
2. Individuen behandeld of vroeger reeds behandeld met een polymeraseremmer of proteaseremmerbehandeling voor HCV in de zes maanden vóór de screening;
3. Mannelijke deelnemers met vrouwelijke partners in de vruchtbare leeftijd die niet instemmen met het gebruik van een betrouwbare contraceptiemethode tot 90 dagen na de laatste toediening van TMC435350 in de studie of zoals voorgeschreven in de bijsluiters van

de medicatie die werd toegediend in de periode van de standaardbehandeling (SoC) (tijdens het gebruik van PegIFN*-2a, in combinatie met RBV, moeten alle deelnemers tijdens de behandeling en tot 7 maanden na de behandeling een doeltreffende contraceptiemethode gebruiken);

4. Vrouwen, behalve indien zij gedurende meer dan 2 jaar postmenopauzaal zijn, een hysterectomie of onderbinding van de eileiders (zonder hersteloperatie) hebben ondergaan;

5. Een voorgeschiedenis of bewijzen van het huidige gebruik van alcohol, barbituraten, amfetamines, recreatieve of narcotische drugs, dat naar de mening van de onderzoeker een gevaar zou kunnen inhouden voor de veiligheid van de deelnemer en/of het opvolgen van de studieprocedures (de periode van abstinentie van het gebruik van drugs/alcohol moet ten minste 1 maand vóór de eerste toediening van de studiemedicatie begonnen zijn).

6. Een positieve drugstest op urine bij de screening. De urine zal worden onderzocht ter controle van het huidige gebruik van amfetamines, cocaïne en opiaten (met uitzondering van methadon).

7. Deelnemers met ten minste één van de volgende laboratoriumafwijkingen, zoals gedefinieerd door de Division of Microbiology and Infectious Diseases (DMID) Adult Toxicity Table (zie Rubriek 8.2, Bijlage 2) bij de screening:

- Bilirubine * 1,5 x de bovengrens van de normale waarde in het laboratorium (ULN);
- Aantal bloedplaatjes < 80.000/mm³;
- Aantal witte bloedcellen (WBC) < 2.000 cellen/mm³;
- Elke andere laboratoriumafwijking die door de onderzoeker als klinisch belangrijk wordt beschouwd.

8. Deelnemers met een co-infectie met HIV-1 of HIV-2 of een infectie met het hepatitis A- of B-virus (bevestigd door hepatitis A antilichaam immunoglobuline [IgM] of hepatitis B oppervlakteantigeen [HBsAg]) bij de screening;

9. Deelnemers met een pathologisch verlengde QTc-waarde (> 500 ms) bij de screening, of elke actieve klinisch significante ziekte (bv. tuberculose, cardiale dysfunctie), of een medische voorgeschiedenis of klinische tekenen bij de screening die naar de mening van de onderzoeker het resultaat van de studie zouden kunnen beïnvloeden;

10. Deelnemers met een ongecontroleerde/onstabiele diabetes, epilepsie of een duidelijke psychiatrische aandoening;

11. Niet-stabiel gebruik van methadon of deelnemers met een andere instabiele aandoening;

12. Deelnemers opgenomen in een andere klinische studie binnen de 90 dagen die voorafgaan aan de screening.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	15-12-2007
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 alpha-2a
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2008
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2010
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

ID: 22664

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2007-003289-16-NL
CCMO	NL20160.018.07
OMON	NL-OMON22664
OMON	NL-OMON29020