

Een fase III, multicentrische, gerandomiseerde, actief gecontroleerde studie om de veiligheid en werkzaamheid van PSI-7977 en ribavirine gedurende 12 weken te onderzoeken in vergelijking met gepegyleerde interferon en ribavirine gedurende 24 weken voor de behandeling van therapienaïeve patiënten met een chronische genotype 2 of 3 HCV-infectie

Gepubliceerd: 22-03-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Primair:* Bepalen van de werkzaamheid van GS-7977 gedurende 12 weken in combinatie met RBV toegediend ten opzichte van die van PEG/RBV gedurende 24 weken toegediend aan therapienaïeve patiënten met HCV-genotype 2 of 3, zoals beoordeeld op basis van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Virale infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON37539

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FISSION

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

Chronische HCV infectie, Hepatitis C virus infectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gilead Sciences

Overige ondersteuning: the pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chronische hepatitis C, PSI-7977, ziekte aan de lever

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt is SVR12 (HCV-RNA < LOQ 12 weken nadat met de behandeling is gestopt) in de populatie die is gerandomiseerd en behandeling heeft gekregen.

Secundaire uitkomstmaten

Aanvullende werkzaamheidsbeoordelingen zijn: doorbraak tijdens de behandeling, terugval, verandering van serum-HCV-RNA ten opzichte van de uitgangswaarde, en de proportie van proefpersonen met HCV-RNA < LOQ in de loop der tijd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het hepatitis C-virus (HCV) is verantwoordelijk voor een groot deel van de gevallen van chronisch leverziekten wereldwijd en voor 70% van de gevallen van chronische hepatitis in de geïndustrialiseerde

landen. De mondiale prevalentie van chronische hepatitis C is naar schatting gemiddeld 3%. Het meeste voorkomende genotype in de USA en in Europa is Genotype 1 (GT-1) gevolgd door Genotype 2 (GT-2) en Genotype 3 (GT-3).

Hoewel er aanwijzingen zijn dat de incidentie van virale infectie daalt, neemt de prevalentie van door HCV veroorzaakte leverziekte toe, hoofdzakelijk als gevolg van het tijdsinterval tussen het begin van de infectie en de klinische manifestatie van de leverziekten. Momenteel is de aanbevolen eerstelijnsbehandeling voor patiënten met GT-2 of GT-3 (GT-2/3) chronische hepatitis C peginterferon-alfa in combinatie met Ribavirine gedurende 24 weken. Deze behandelingen worden in verband gebracht met aanzienlijke en goed getypeerde toxiciteit. Gepegyleerd interferonalfa kan dodelijke of levensbedreigende neuropsychiatrische, auto-immune, ischemische en infectieuze aandoeningen veroorzaken of verergeren. Deze studie kan leiden tot een nieuwe behandeling van GT-2 of GT-3 (GT-2/3) chronische hepatitis C zonder peginterferon en deze bijwerkingen.

Hypothese:

GS-7977 gedurende 12 weken in combinatie met ribavirine (RBV) toegediend is veilig en superieur aan PEG/RBV gedurende 24 weken toegediend aan therapienaïeve patiënten met HCV-genotype 2 of 3 (GT-2 of GT-3), zoals beoordeeld op basis van de frequentie van een duurzame virale respons (*sustained viral response*, SVR) 12 weken nadat met de behandeling is gestopt (SVR12).

Doel van het onderzoek

Primair:

- * Bepalen van de werkzaamheid van GS-7977 gedurende 12 weken in combinatie met RBV toegediend ten opzichte van die van PEG/RBV gedurende 24 weken toegediend aan therapienaïeve patiënten met HCV-genotype 2 of 3, zoals beoordeeld op basis van de frequentie van SVR12 (HCV-RNA < kwantificatielimiet (LOQ) 12 weken nadat met de behandeling is gestopt)

Secundair:

- * Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van GS-7977/RBV gedurende 12 weken toegediend, zoals gemeten aan de hand van de frequentie van mortaliteit, ernstige bijwerkingen (SAE*s), stoppen met de medicatie vanwege bijwerkingen en laboratoriumafwijkingen van graad 3 of 4
- * Bepalen van de SVR in week 24 (SVR24) na voltooiing van de behandeling voor elke onderzoeksarm (HCV-RNA < LOQ 24 weken nadat met de behandeling is gestopt)
- * Evalueren van de verandering van het circulerende HCV-RNA bij de patiënten gedurende 12 of 24 weken van toediening
- * Bepalen van de proportie van patiënten met HCV-RNA onder de onderste kwantificatielimiet (LOQ) en onderste detectielimiet (LOD) op verschillende tijdstippen tijdens het hele onderzoek

- * Bepalen van de proportie van patiënten bij wie de ALT tijdens de behandeling normaliseert
- * Beschrijven van de frequentie van virologisch falen
- * Karakteriseren van HCV-substituties die geneesmiddelresistentie veroorzaken, bij de start van het onderzoek en tijdens en na de behandeling met GS-7977

Onderzoeksopzet

Dit is een fase III, multicentrische, gerandomiseerde, actief gecontroleerde interventionele studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- GS-7977 wordt eenmaal per dag via de mond 2 (200 mg) tabletten ingenomen - Ribavirinetabletten worden via de mond ingenomen en de dosering hangt af van het gewicht van de patient. Ribavirine moet met eten worden ingenomen. - gepegyleerd interferon wordt eenmaal per week thuis via een onderhuidse injectie in het vetweefsel toegediend.

Inschatting van belasting en risico

In totaal zal de patient 7-10 visites plus 8 followup visites afleggen, hierbij wordt 13 keer bloed afgenomen. Andere procedures zijn lichamelijk onderzoek, drie keer een ECG en een leverscan of biopsie.

In een vorige onderzoek waarbij GS-7977 werd gegeven in combinatie met Ribavirine of gepegyleerd interferon waren de bijwerkingen vergelijkbaar met de bijwerkingen die eerder gemeld waren met alleen gepegyleerd interferon en ribavirine.

De vaakst gemelde bijwerkingen bij proefpersonen die GS-7977 met interferon en ribavirine kregen, waren hoofdpijn, vermoeidheid, misselijkheid, koude rillingen en gewrichts- en spierpijn. In kortere onderzoeken met GS-7977 en een gerelateerd geneesmiddel, GS-7851, meldden proefpersonen ook hoofdpijn, duizeligheid en buikkrampen.

Er kunnen wel of niet directe voordelen zijn voor de patiënt bij het deelnemen aan dit onderzoek. Echter, deelname kan in de toekomst patiënten helpen betere zorg te krijgen.

Contactpersonen

Publiek

Pharmasset Inc.

Lakeside Drive 333
Foster City CA 94409
US

Wetenschappelijk

Pharmasset Inc.

Lakeside Drive 333
Foster City CA 94409
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)

1. Mannen en vrouwen van ten minste 18 jaar of de wettelijke toestemmingsleeftijd (wat de oudste leeftijd is) bij de screening. Proefpersonen of hun heteroseksuele partner(s) moeten ofwel niet zwanger kunnen worden of moeten effectieve anticonceptie toepassen vanaf 2 weken voor het begin van de behandeling tot 6 maanden (of de lokaal aanbevolen duur voor ribavirine, als die langer is) na de laatste dosis van de onderzoeksmedicatie.;2. Chronische genotype 2 of 3 HCV-infectie, gedocumenteerd door minstens één waarde voor serum-HCV RNA * 10.000 IU/ml. 3. Patiënten met Child A-cirrose mogen worden geïnccludeerd (maximaal 20% van de gerandomiseerde patiënten)

*

3. Patiënten met Child A-cirrose mogen worden geïnccludeerd (maximaal 20% van de gerandomiseerde patiënten);4. Proefpersonen moeten naïef zijn voor alle HCV-antivirale behandelingen, met inbegrip van maar niet beperkt tot immuunmodulerende en nucleoside/nucleotide-behandelingen voor chronische HCV-infectie.;5. Een body-mass index (BMI) van *18kg/m²;6. Anderszins geschikt voor deelname, zoals vastgesteld op basis van de medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, ecg en klinisch-laboratoriumbepalingen,

verricht tijdens de screening.;7. In staat om doeltreffend met de onderzoeker en ander personeel van het centrum te communiceren. Bereid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en zich aan de beperkingen en vereisten van het onderzoek te houden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Positieve test bij de screening op HBsAg, anti-HBc-IgM-antilichamen of anti-hiv-antilichamen.;2. Geschiedenis van een andere, klinisch relevante chronische leverziekte ;3. Een geschiedenis die consistent is met gedecompenseerd leverlijden, met inbegrip van ascites, varicesbloeding, hepatische encefalopathie, hepatorenaal syndroom, hepatopulmonaal syndroom, et cetera.;4. Geschiedenis of actuele tekenen van psychiatrisch lijden, een immunologische stoornis, hemoglobinoopathie, pulmonale ziekte (inclusief pneumonie of pneumonitis),cardiale ziekte, insultstoornis of het gebruik van anticonvulsiva, slecht ingestelde diabetes, kanker, of een geschiedenis van een maligniteit die de patiënt naar het oordeel van de onderzoeker ongeschikt voor het onderzoek maakt. Chronische medische aandoeningen moeten stabiel zijn ten tijde van de screening, vooral als ze met medicatie worden behandeld (zoals hypertensie). Vóór het onderzoek mag niet worden begonnen met nieuwe behandelingen die de beoordeling van de veiligheid van het onderzoeksgeneesmiddel zouden kunnen vertekenen. ;5. Klinische klachten en symptomen van acute pancreatitis met verhoogd lipase.;6. Klinisch relevante ecg-bevindingen bij de screening, screenings-QTc ≥ 450 ms (geen cirrose) of ≥ 500 ms (cirrose), of een persoonlijke of familiegeschiedenis van **torsades de pointes**.;7. Geschiedenis van transplantatie van een groot orgaan met een aanwezig functioneel transplantaat.;8. Overmatig gebruik van middelen, dat de kandidaat naar het oordeel van de onderzoeker ongeschikt maakt voor deelname aan het onderzoek.;9. Geschiedenis van schildklierlijden dat niet onder controle is of een afwijkende TSH-spiegel gedefinieerd als $< 0,8 \times \text{LLN}$ (ondergrens van normaal) of $> 1,2 \times \text{ULN}$ (bovengrens van normaal) bij de screening (proefpersonen met afwijkende TSH-spiegel komen wel voor deelname in aanmerking als T3 en T4 binnen de normale grenswaarden liggen).;10. Afwijkende hematologische en biochemische parameters. ;11. Donatie of verlies van meer dan 400 ml bloed 2 maanden vóór toediening van de eerste dosis.;12. Geschiedenis van klinisch relevante geneesmiddelallergie voor nucleoside/nucleotide-analogen.;13. Geschiedenis van behandeling met een antineoplastisch middel of bestraling binnen 6 maanden voor de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel of de verwachting dat een dergelijke behandeling op enig moment tijdens het onderzoek nodig zal zijn.;14. Proefpersonen die met orale of intraveneuze sterke p-glycoproteïneremmers (met inbegrip van cyclosporine, kinidine, dronedaron, itraconazol, verapamil of ritonavir) worden behandeld binnen 28 dagen voor de toediening van de onderzoeksmedicatie. Aanvullende gelijktijdige medicatie die niet toegestaan is in deze studie staan omschreven in sectie 7.7 van het protocol.;15. Deelname aan een klinisch onderzoek met een experimenteel geneesmiddel, biologisch middel of hulpmiddel binnen 3 maanden vóór toediening van de eerste dosis.;16. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven of mannen van wie de partners momenteel zwanger zijn.;17. Slechte veneuze toegang waardoor de patiënt niet in staat is om het noodzakelijke schema van laboratoriumonderzoeken te voltooien.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	26-03-2012
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Pegasys
Generieke naam:	peginterferon alfa-2a
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Rebetol, Copegus
Generieke naam:	Ribavirin Mylan
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Sofosbuvir
Generieke naam:	GS-7977

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2012
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	EUCTR2011-005055-14-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01497366
CCMO	NL39467.018.12