

Fase 3, Open-Label Studie met Asunaprevir en Daclatasvir Plus Peginterferon Alfa-2a (Pegasys) en Ribavirine (Copegus) (P/R) (QUAD) voor patiënten die eerder behandeld zijn voor hun chronische Hepatitis C (Genotype 1 of 4) met Peginterferon Alfa-2a of 2b in combinatie met Ribavirine en hierop niet of gedeeltelijk hebben gereageerd.

Gepubliceerd: 25-05-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Primaire doel: Dit wetenschappelijk onderzoek is opgezet ter beoordeling van de werkzaamheid van de combinatie van de onderzoeksgeneesmiddelen (ASV + DCV) bij de behandeling van infectie met hepatitis-C-virus (HCV). De werkzaamheid kan het best...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37569

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Open-Label Studie: Asunaprevir/Daclatasvir + Peginterferon Alfa/Ribavirin

Aandoening

- Overige aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

Chronische Hepatitis C, Lever ziekten

Aandoening

Chronic Hepatitis C

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Pharmaceutical company (Bristol-Myers Squibb)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Asunaprevir, Chronische Hepatitis C, Daclatasvir, Genotypes 1 en 4

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunt

* Antivirale activiteit, bepaald als het percentage proefpersonen met SVR-12, gedefinieerd als HCV-RNA onder de LOQ in week 12 na de behandeling, voor alle proefpersonen geïnfecteerd met HCV van genotype 1.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

* Veiligheid tijdens de behandeling, gemeten als de frequentie van ernstige bijwerkingen en het aantal stopzettingen wegens bijwerkingen tijdens de behandeling (maximaal 24 weken) en tot 7 dagen na de behandeling;

* Relatieve aantal proefpersonen met SVR-12 (HCV-RNA < LOQ in week 12 na de behandeling) op basis van het enkel-nucleotide polymorfisme (SNP) rs12979860 in

het IL28-gen;

* Relatieve aantal proefpersonen bij wie geen HCV-RNA kan worden gedetecteerd

op elk van de volgende tijdpunten: week 1, 2, 4, 6, 8 en 12; zowel in week 4

als week 12 [eRVR]; bij einde behandeling (EOT) (tot 24 weken); in week 12 na

de behandeling of week 24 na de behandeling;

* Relatieve aantal proefpersonen bij wie HCV-RNA < LOQ is op elk van de

volgende tijdpunten: week 1, 2, 4, 6, 8 en 12; zowel in week 4 als week 12 [VR

(4 en 12)]; bij einde behandeling (tot 24 weken); in week 24 na de behandeling

(SVR-24);

* Relatieve aantal patiënten met SVR12 (HCV-RNA < LOQ in week 12 na de

behandeling) voor proefpersonen met HCV van genotype 4.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Wereldwijd zijn ongeveer 170 miljoen mensen chronisch geïnfecteerd met het hepatitis-C-virus (HCV). Bij de meeste geïnfecteerde personen vindt progressie plaats tot chronische hepatitis die weer kan leiden tot cirrose, leverfalen en hepatocellulair carcinoom (HCC). In de meeste landen is HCV de belangrijkste indicatie voor levertransplantatie en een hoofdoorzaak van HCC.

Er worden 6 HCV-hoofdtypepen met veel subtypen onderscheiden op basis van de heterogeniteit in de sequentie van het genoom. Genotypen 1-3 zijn wereldwijd verspreid: genotype 1 is het meest voorkomende genotype in de Verenigde Staten, Europa, Japan en Zuid-Amerika, genotype 4 en 5 vindt men hoofdzakelijk in Afrika, en genotype 6 voornamelijk in Azië. Hoewel het genotype geen voorspeller is voor de uitkomst van de infectie, vertonen verschillende genotypen een verschillende respons op behandeling. De dosering van de huidige op interferon gebaseerde behandeling kan dan ook worden aangepast aan het te behandelen genotype.

De standaardbehandeling van patiënten met een chronische infectie met HCV-genotype 1 bestaat uit de combinatie van een direct werkend antiviraal middel (DAA, direct acting antiviral) en peginterferon plus ribavirine. Tot de recentelijk goedgekeurde DAA's behoren de twee NS3/4A-proteaseremmers

boceprevir (BOC) en telaprevir (TVR). Deze geneesmiddelen worden toegediend gedurende ofwel 24 weken (niet eerder behandelde patiënten met vroege respons) ofwel 48 weken (patiënten bij wie eerdere behandeling met peginterferon Alfa-2 en ribavirine (P/R) heeft gefaald, en niet eerder behandelde patiënten met late respons) en leiden tot een aanhoudende virologische respons (SVR, sustained virologic response) bij ongeveer 60 tot 80% van de niet eerder behandelde patiënten en bij ongeveer 30 tot 80% van de patiënten met een eerdere niet aangeslagen P/R-behandeling. Ondanks deze verbetering in SVR-percentages en de mogelijkheid om de behandeling te verkorten, treden er vaker bijwerkingen op bij patiënten die met DAA + P/R worden behandeld dan bij patiënten die alleen P/R-therapie krijgen.

Daclatasvir (DCV) en asunaprevir (ASV) zijn gefabriceerde experimentele geneesmiddelen, in respectievelijk tablet- en capsulevorm. Ze werken door remming van eiwitten van het hepatitis-C-virus (HCV), respectievelijk NS5a en NS3 genaamd. De eiwitten NS5a en NS3 hebben een sleutelfunctie bij de replicatie van HCV en de modulatie van cellulaire signaaltransductie/communicatieroutes van het virus. Ze spelen ook een belangrijke rol in het blokkeren van de IFN- of immuunrespons van de gastheer op de infectie. Interferonen (IFN), zo genoemd omdat ze *interfereren* met de virusreplicatie, werken ook doordat ze immuuncellen activeren, de herkenning van geïnfecteerde cellen verbeteren en de resistentie van niet-geïnfecteerde gastheercellen tegen een nieuwe infectie met het virus verhogen. Door deze IFN-sigitaaltransductie- of communicatieroutes te remmen hinderen de eiwitten NS5a en NS3 de immuunrespons van de gastheer op infectie. DCV en ASV hebben een tweeledige werking: ze verstoren de virusreplicatie en voorkomen dat het virus de immuunrespons op infectie vermindert. De hoop is dat remmers van het NS5a- en NS3-eiwit, zoals de onderzoeksgeneesmiddelen DCV en ASV, zullen leiden tot een betere respons en een kortere behandeling. DCV en ASV zijn grondig onderzocht in laboratoria en onderzoeken met dieren en de doeltreffendheid tegen HCV is aangetoond. Voor DCV en ASV is momenteel nog geen vergunning uitgegeven, maar klinische onderzoeken hebben aangetoond dat deze middelen doeltreffend kunnen zijn voor de behandeling van infecties met het hepatitis-C-virus.

De toevoeging van ASV + DCV aan P/R zal mogelijk nog succesvoller zijn voor de behandeling van patiënten zonder respons (*null responders*) geïnfecteerd met beide subtypen van genotype 1 (1a en 1b). In een fase-2-onderzoek (AI447-011) ter evaluatie van de QUAD-therapie bij eerdere *null responders* is een SVR-percentage bereikt van 90% (n = 51). Hoewel deze gegevens nog niet bevestigd zijn in grotere onderzoeken, suggereren ze dat ASV gecombineerd met DCV plus P/R significant voordeel kan opleveren voor patiënten die eerder geen respons vertoonden en mogelijk ook voor patiënten met een gedeeltelijke respons op P/R, in vergelijking met behandelingen met één direct werkende antivirale remmer (DAA) plus P/R, bij proefpersonen geïnfecteerd met genotype 1 of genotype 4.

Doel van dit onderzoek is het beoordelen van de doeltreffendheid en veiligheid van ASV en DCV in combinatie met P/R (QUAD-therapie) bij een grotere populatie patiënten.

Onderzoekshypothese: Bij proefpersonen die voordien geen of een gedeeltelijke respons hadden op P/R, is de gelijktijdige toediening van ASV en DCV met P/R gedurende 24 weken voor de behandeling van chronische infectie met HCV-genotype 1 veilig, verdraagbaar en werkzaam, waarbij de werkzaamheid gebaseerd is op de SVR12, gedefinieerd als HCV-RNA < LOQ (hoeveelheidslimiet) in week 12 na de behandeling.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

Dit wetenschappelijk onderzoek is opgezet ter beoordeling van de werkzaamheid van de combinatie van de onderzoeksgeneesmiddelen (ASV + DCV) bij de behandeling van infectie met hepatitis-C-virus (HCV). De werkzaamheid kan het best worden beoordeeld door het gehalte van het virus in het bloed van patiënten te meten 12 weken na stopzetting van de onderzoeksmedicatie in het onderzoek van 24 weken. Als een patiënt geen detecteerbaar HCV in het bloed heeft 12 weken na stopzetting van de behandeling, wordt bepaald dat deze patiënt een *aanhoudende virologische respons* (afgekort als SVR-12) heeft.

Secundaire doelen:

- * Beoordeling van de veiligheid van de onderzoeksgeneesmiddelen. Dit wordt gedaan door meting van het aantal ernstige bijwerkingen en het aantal proefpersonen dat met de onderzoeksmedicatie stopt;
- * Beoordeling van de relatie tussen de werkzaamheid van de onderzoeksgeneesmiddelen en veranderingen in het HCV-genoom die verantwoordelijk zijn voor resistentie tegen het geneesmiddel.
- * Beoordeling van de werkzaamheid van de onderzoeksgeneesmiddelen vastgesteld aan de hand van:
 - * Niet-detecteerbaar HCV-RNA op de volgende tijdsperiode in het onderzoek: week 1, 2, 4, 6, 8 en 12; zowel in week 4 als week 12 [langdurige, snelle virologische respons (eRVR, extended rapid virological response) - dit betekent dat het virus niet op te sporen is in behandelingsweek 4 en 12]; bij einde behandeling (tot 24 weken); in week 12 of week 24 na de behandeling;
 - * Evaluatie van de eindpunten van antivirale activiteit voor proefpersonen met HCV van genotype 4.

Onderzoeksopzet

Men zal ongeveer 390 proefpersonen met HCV (ongeveer 350 patiënten met genotype 1 en maximaal ongeveer 40 patiënten met genotype 4) bij wie een vorige P/R-behandeling heeft gefaald, behandelen in dit open-labelonderzoek met één arm. Proefpersonen met genotype 4 zullen niet meer dan 10% uitmaken (er zullen maximaal ongeveer 40 proefpersonen worden geregistreerd). Registratie voor het onderzoek kan worden afgesloten zodra ongeveer 350 proefpersonen met genotype 1 zijn behandeld. In het onderzoek zullen ten minste 40% proefpersonen met genotype 1 worden geregistreerd voor elk HCV-subtype: 1a en niet-1a (maximum

voor subtype is 60%).

Alle proefpersonen zullen gedurende 24 weken worden behandeld. Zij zullen tweemaal daags een zachte capsule 100 mg ASV, eenmaal daags 60 mg DCV en P/R ontvangen gedurende 24 weken. Daarna worden de proefpersonen opgevolgd gedurende 24 weken na voltooiing van de behandeling of voortijdige stopzetting.

Verwacht wordt dat alle proefpersonen in het onderzoek de periode voor behandeling en opvolging gedefinieerd in het protocol zullen voltooien.

Indien, om welke reden ook, met een andere HCV-therapie wordt gestart in de periode na de behandeling, moet de proefpersoon zich uit het onderzoek terugtrekken na het bezoek in week 4 na de behandeling.

De datum van dit bezoek zal men beschouwen als de datum van het laatste bezoek na de behandeling. Als einddatum van het onderzoek zal men de datum nemen van het laatste bezoek van de laatste proefpersoon, of de datum van ontvangst van de laatste gegevens voor statistische analyse van de laatste proefpersoon, indien deze later is.

Na voltooiing van de periode na behandeling zal men aan proefpersonen vragen om zich te registreren voor een afzonderlijk observatieonderzoek (AI444-046) voor opvolging gedurende nog eens 3 jaar, om de SVR op de lange termijn, het natuurlijke verloop van HCV-resistentie en levergerelateerde complicaties te beoordelen.

De primaire analyse zal plaatsvinden nadat alle proefpersonen week 12 na de behandeling hebben voltooid. De definitieve analyse zal plaatsvinden nadat alle proefpersonen week 24 na de behandeling hebben voltooid.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle proefpersonen zullen 24 weken worden behandeld met de QUAD-therapie (DCV + ASV + pegIFN>-2a + RBV), en zullen na de behandeling of na voortijdige stopzetting gedurende 24 weken follow-upbehandeling krijgen. Proefpersonen zullen de volgende doses ontvangen: > pegIFN>-2a: Proefpersonen zullen zichzelf een subcutane injectie geven met 180 >g pegIFN>-2a eenmaal per week gedurende de gehele toedieningsperiode. > RBV: Proefpersonen zullen RBV tweemaal daags innemen met voedsel. Voor proefpersonen die minder wegen dan 75 kg is de totale dosis 1000 mg per dag. Voor proefpersonen die 75 kg of meer wegen, is de dosis 1200 mg per dag. Proefpersonen moeten dus ofwel 400 mg (2 tabletten voor proefpersonen die minder wegen dan 75 kg) of 600 mg (3 tabletten voor proefpersonen die 75 kg of meer wegen) >s ochtends innemen met voedsel, en 600 mg (3 tabletten) >s avonds met voedsel. > ASV: Zachte ASV-capsules moeten tweemaal daags worden ingenomen (1 capsule per dosis) tot aan het einde van de toegewezen behandeling. > DCV: DCV-tabletten moeten eenmaal daags worden ingenomen (1 tablet) tot aan het einde van de toegewezen behandeling. DCV kan met of zonder een maaltijd worden ingenomen en mag samen met RBV worden ingenomen. Proefpersonen die de therapie met P/R niet verdragen tijdens het onderzoek, kunnen overstappen op alleen ASV en DCV (DUAL) gedurende een totale behandelingsduur van 24 weken. Iedere proefpersoon met genotype non-1a mag overstappen op alleen DUAL-therapie; proefpersonen met genotype 1a of genotype 4 moeten echter HCV-RNA < LOQ hebben bij de laatste beoordeling voordat zij mogen overgaan op DUAL-therapie. Verwacht wordt dat alle proefpersonen in het onderzoek de periode voor behandeling en opvolging gedefinieerd in het protocol zullen voltooien.

Indien, om welke reden ook, een andere HCV-therapie wordt opgestart in de periode na de behandeling, moet de proefpersoon zich uit het onderzoek terugtrekken na het bezoek van week 4 na de behandeling.

Inschatting van belasting en risico

RISICO'S:

Zoals het geval is bij elk relatief nieuw geneesmiddel of nieuwe combinatie van geneesmiddelen, kunnen er onbekende bijwerkingen optreden. Op basis van onze huidige ervaring zijn de volgende bijwerkingen van het geneesmiddel bekend:

a) Bijwerkingen waargenomen voor de combinatie van DCV en ASV (alleen of met P/R):

In klinische onderzoeken met proefpersonen met HCV-infectie die de combinatie van DCV en ASV alleen of in combinatie met P/R kregen:

AI447-011 is een lopend fase-2a-, parallelgroep, open-label, gerandomiseerd onderzoek met meerdere doses ter evaluatie van de veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van DCV en ASV in combinatie alleen of in combinatie met P/R bij proefpersonen met een chronische infectie met HCV-genotype 1 die eerder geen respons op P/R vertoonden.

De proefpersonen ontvingen deze QUAD-therapie gedurende 24 weken. Op basis van voorlopige veiligheidsgegevens waren er geen sterfgevallen, ernstige bijwerkingen of stopzettingen wegens (ernstige) bijwerkingen. De vaakst gemelde bijwerkingen waren diarree bij 15 van de 21 proefpersonen (71.4%), vermoeidheid bij 13 van de 21 (62%), hoofdpijn bij 11 van de 21 (52.4%), misselijkheid bij 7 van de 21 (33%) en hoesten bij 5 van de 21 proefpersonen (23.8%). Bij zes (6 van de 21) proefpersonen werden verhoogde ALAT-waarden vastgesteld van meer dan 3x de bovengrens van normaal (ULN) (47 E/l). Twee (2) proefpersonen ontvingen alleen DCV en ASV, en 4 proefpersonen ontvingen DCV en ASV naast P/R. ALAT-waarden bij alle proefpersonen waren verbeterd zonder interventie, dosisverlaging of stopzetting van het geneesmiddel. De etiologie van deze bevindingen is niet bekend. Ze lijken echter vergelijkbaar te zijn met waarnemingen uit gegevens van een databaselock over 12 weken behandeling in onderzoek AI447-016. Voortdurende nauwkeurige monitoring van leverfunctietests tijdens de behandeling is gerechtvaardigd.

Naast de mogelijke risico's op basis van preklinische en de eerste klinische onderzoeken is er bij het gebruik van DAA's ook een verhoogd risico op geneesmiddel-geïnduceerd leverletsel (DILI, drug-induced liver injury), aangezien deze middelen in de lever worden geconcentreerd en gemetaboliseerd, en worden toegediend aan een populatie (chronische HCV-infectie) met een verhoogde kans op DILI. Het type leverletsel dat leidt tot ernstige DILI is hoofdzakelijk hepatocellulair en gaat daarom gepaard met verhoogde ALAT- en ASAT-waarden, maar is uitgebreid genoeg om het functionele vermogen van de lever aan te tasten voor klaring van bilirubine of synthese van stollingsfactoren. Het is dus gerechtvaardigd om aan DILI te denken bij verhoogde waarden voor totale bilirubine en/of INR geassocieerd met duidelijke verhoging van de ALAT-/ASAT-waarden. In dit geval moet stopzetting van de

onderzoeksgeneesmiddelen behoren tot de interventies bij de proefpersoon.

b). Bijwerkingen waargenomen voor de combinatie van P/R:

i). Bijwerkingen waargenomen bij ten minste 1 op 10 proefpersonen:

Anemie (laag aantal rode bloedcellen), verlies van eetlust, depressief gevoel (terneergeslagen gevoel, slecht gevoel over zichzelf of gevoel van hopeloosheid), angst, slapeloosheid, hoofdpijn, concentratieproblemen en duizeligheid, hoesten, kortademigheid, diarree, misselijkheid, buikpijn, haaruitval en huidreacties (waaronder jeuk, dermatitis en droge huid), pijn in de gewrichten en spieren, koorts, zwakte, vermoeidheid, beven, koude rillingen, pijn, irritatie op de injectieplaats en prikkelbaarheid.

ii). Bijwerkingen waargenomen bij minder dan 1 op de 10, maar meer dan 1 op de 100 patiënten:

Schimmel-, virale en bacteriële infecties. Infectie van de bovenste luchtwegen, bronchitis, schimmelinfectie in de mond en herpes (een vaak voorkomende, terugkerende virale infectie van de lippen en mond), laag aantal bloedplaatjes (tast het stollingsvermogen aan) en vergrote lymfeklieren, te actieve of te weinig actieve schildklier, stemmingswisselingen, agressie, nervositeit, verminderde libido, slecht geheugen, flauwvallen, verminderde spierkracht, migraine, gevoelloosheid, tintelend gevoel, brandend gevoel, tremor, veranderingen in de smaakwaarneming, nachtmerries, slaperigheid, wazig zien, pijn in de ogen, ontsteking van de ogen en droge ogen, gevoel dat de kamer draait, oorpijn, snelle hartslag, bonzend hart, zwelling van de ledematen, rood aanlopen, kortademigheid bij activiteit, neusbloedingen, neus- en keelontsteking, infecties van de neus en sinussen (met lucht gevulde ruimten in het bot van hoofd en gezicht), loopneus, keelpijn, braken, indigestie, slikproblemen, mondzweren, bloedend tandvlees, ontsteking van de tong en mond, winderigheid (te veel lucht of gas), droge mond en gewichtsverlies, huiduitslag, meer zweten, psoriasis, netelroos, eczeem, overgevoeligheid voor zonlicht, nachtelijk zweten, rugpijn, ontsteking van de gewrichten, spierzwakte, botpijn, pijn in de hals, spierpijn, spierkrampen, impotentie (geen erectie kunnen houden), pijn op de borst, griepachtige ziekte, malaise (zich niet goed voelen), lethargie, opvliegers, dorst.

iii). Bijwerkingen waargenomen bij minder dan 1 op de 100, maar meer dan 1 op de 1,000 patiënten:

Infecties van de onderste luchtwegen, infectie van de urinewegen, huidinfecties, lever tumor, sarcoïdose (plaatsen met ontstoken weefsel over het hele lichaam), ontsteking van de schildklier, diabetes (hoge bloedsuikerspiegel), uitdroging, zelfmoordgedachten, hallucinaties (abnormale waarnemingen), woede, gehoorverlies, perifere neuropathie (zenuwaandoening van de ledematen), bloeding in het netvlies (achterkant van de ogen), hoge bloeddruk, piepende ademhaling, gastro-intestinale bloeding, ontstoken lippen, ontstoken tandvlees, slechte leverfunctie.

Dit risico zal zo klein mogelijk worden gehouden door frequente bewaking van de veiligheid van de deelnemers tijdens en na de behandeling. De proefpersonen en hun huisarts zullen ook een lijst van verboden medicatie ontvangen, om mogelijke wisselwerking tussen geneesmiddelen te voorkomen.

Risico's voor patiënten die zwanger kunnen worden: Deelnemers mogen niet zwanger worden en mogen geen borstvoeding geven terwijl zij de onderzoeksmiddelen innemen en gedurende 6 maanden na stopzetting van de behandeling. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten twee doeltreffende vormen van anticonceptie toepassen om zwangerschap te voorkomen tijdens het onderzoek. Het is aanbevolen dat deelnemers onmiddellijk contact opnemen met de onderzoeksarts als zij een anticonceptiemiddel of ander geneesmiddel (ook vrij verkrijgbare middelen en kruidensupplementen) gaan gebruiken dat niet door de onderzoeksarts is voorgeschreven.

Deze voorzorgsmaatregelen zijn nodig omdat peg-IFN* in combinatie met ribavirine kan leiden tot de dood, ernstige aangeboren afwijkingen, of op een andere manier schadelijk kan zijn voor een ongeboren kind of een baby die borstvoeding krijgt.

VOORDELEN:

Hopelijk zullen de onderzoeksgeneesmiddelen (ASV + DCV + P/R) de deelnemers aan het onderzoek helpen om een virologische respons te bereiken op de behandeling, en daardoor voorkomen dat hun HCV-infectie verergert tot levercirrose (littekenvorming), leverkanker of terminale leverziekte waarvoor een levertransplantatie nodig kan zijn. Dit kan echter niet gegarandeerd worden.

De toevoeging van twee DAA's (ASV, DCV) aan P/R zou zelfs meer succes kunnen hebben dan de toevoeging van één DAA bij de behandeling van *null responders* met genotype 1 en 4, en bij uitbreiding, voor alle non-responders met genotype 1 of 4. In het fase-2-onderzoek (AI447-011) ter evaluatie van de QUAD-therapie bij eerdere *null responders* zijn SVR-percentages van meer dan 90% (n = 51) bereikt. Hoewel deze gegevens nog niet bevestigd zijn in grotere onderzoeken, suggereren ze dat DCV in combinatie met ASV plus P/R een aanzienlijk voordeel kan opleveren voor eerdere *null responders* op P/R, in vergelijking met behandelingen met één direct werkende antivirale remmer (DAA) plus P/R, bij proefpersonen geïnfecteerd met genotype 1. Verwacht wordt dat het QUAD-regime ten minste even werkzaam zal zijn voor andere groepen patiënten dan die zonder respons op P/R (patiënten met gedeeltelijke respons, relapsers en patiënten met een doorbraakinfectie). DCV en ASV hebben tot slot niet alleen een krachtige en selectieve activiteit tegen genotypen 1b en 1a, maar hebben ook een krachtige activiteit tegen genotype 4. Daarom wordt verwacht dat de ongekennde respons bij de herbehandeling van met genotype 1 geïnfecteerde proefpersonen ook zal plaatsvinden bij de populatie van patiënten geïnfecteerd met genotype 4.

Proefpersonen zullen tijdens het onderzoek van nabij worden gevolgd door de onderzoeksarts (een ervaren clinicus) en zijn of haar team. Proefpersonen kunnen voordeel halen uit het feit dat zij vaker zullen worden onderzocht door ervaren klinici en verpleegkundigen, en van de extra emotionele steun die zij zullen ontvangen van het onderzoeksteam.

Hoewel dit geen direct voordeel zal opleveren voor de deelnemers, kan de informatie verkregen uit dit onderzoek in de toekomst andere patiënten met een

chronische HCV-infectie helpen.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Vijzelmolenlaan 9
Woerden 3447 GX
NL

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Vijzelmolenlaan 9
Woerden 3447 GX
NL

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)

- * Mannen en vrouwen die ten minste 18 jaar oud zijn;
- * infectie met HCV-genotype 1 of 4 en eerdere falende behandeling met P/R, op basis van eerdere therapie geclassificeerd als eerdere *null responders* en partiële responders;
- * HCV-RNA > 10,000 IE/mL;

- * Seronegatief voor hiv en HBsAg;
- * Proefpersonen met gecompenseerde cirrose mogen deelnemen (proefpersonen met gecompenseerde cirrose maken maximaal ongeveer 25% uit van de behandelde populatie) Als een proefpersoon geen cirrose heeft, moet de afwezigheid van cirrose worden aangetoond door middel van leverbiopsie uitgevoerd in de drie jaar vóór registratie. Bij aanwezigheid van cirrose is elk voordien afgenomen leverbiopt toereikend. In landen waar geen leverbiopsie vereist is vóór de behandeling en waar niet-invasieve beeldvormingstests (echografie met Fibroscan®) goedgekeurd zijn voor bepaling van het stadium van de leverziekte, kunnen de resultaten van de niet-invasieve beeldvormingstest worden gebruikt om de ernst van de leverziekte te beoordelen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Eerdere behandeling van HCV met een direct werkend geneesmiddel (DAA) tegen HCV;
- * Bewijs van een medische aandoening die bijdraagt aan chronische leverziekte, behalve HCV-infectie;
- * Aanwijzingen voor gedecompenseerde leverziekte, waaronder een voorgeschiedenis of aanwezigheid van ascites, bloedende spataderen of hepatische encefalopathie;
- * Vastgesteld of vermoed hepatocellulair carcinoom (HCC) of andere maligniteit;
- * Diabetes of hypertensie die niet onder controle is;
- * Totale bilirubine $\geq 34 \mu\text{mol/l}$ (of $\geq 2 \text{ mg/dL}$), tenzij de proefpersoon een gedocumenteerde voorgeschiedenis heeft van het syndroom van Gilbert;
- * Bevestigde ALAT $\geq 5 \times \text{ULN}$;
- * Bevestigde albumine $\geq 3.5 \text{ g/dl}$ (35 g/L);
- * Bevestigd absolute aantal neutrofielen $< 0.5 \times 10^9 \text{ cellen/L}$;
- * AFP $> 100 \text{ ng/mL}$ OF ≥ 50 en $\geq 100 \text{ mg/mL}$: echografie van de lever nodig; proefpersonen met bevindingen die HCC doen vermoeden, worden uitgesloten;
- * Aantal neutrofielen $< 1500 \text{ cellen}/\mu\text{L}$ ($< 1,200 \text{ cellen}/\mu\text{L}$ voor zwarte Amerikanen/Afro-amerikanen);
- * Aantal bloedplaatjes $< 90,000 \text{ cellen}/\mu\text{L}$;
- * Hemoglobine $< 12 \text{ g/dL}$ voor vrouwen of $< 13 \text{ g/dL}$ voor mannen;
- * Elk criterium dat de proefpersoon zou uitsluiten voor een behandeling met P/R;
- * Hematologische, biochemische en serologische criteria (groeifactoren mogen niet worden gebruikt om te voldoen aan de vereisten voor deelname aan het onderzoek).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-09-2012
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	asunaprevir
Generieke naam:	asunaprevir
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Copegus
Generieke naam:	Ribavirin
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	daclatasvir
Generieke naam:	daclatasvir
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Pegasys
Generieke naam:	Peg-Interferon-alpha-2a
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	11-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2013
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	EUCTR2011-005422-21-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01573351
CCMO	NL39758.018.12