

Dubbelblind, gerandomiseerd uitgevoerd onderzoek waarbij de effectiviteit en veiligheid van Peginterferon Lambda-1a, met of zonder Daclatasvir, wordt vergeleken met Peginterferon Alfa-2a, gecombineerd met Ribavirine voor de behandeling van Genotype 2 en 3 patiënten met chronische Hepatitis C die nooit eerder zijn behandeld.

Gepubliceerd: 29-06-2012 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Primaire doel: Het primaire doel voor dit onderzoek is het bij behandelingsnaïeve proefpersonen met chronische HCV-GT-2- of -3-infectie beoordelen van: * SVR12 na 24 weken behandeling met Lambda/RBV en de SVR12 na 24 weken behandeling met alfa-2a/RBV...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37644

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AI452-017 Hepatitis C patiënten Genotype 2 en 3

Aandoening

- Overige aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

Chronische HCV, Chronische Hepatitis C

Aandoening

Hepatitis C

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronische Hepatitis C, Effectiviteit, Genotype 2 en 3, Veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt voor werkzaamheid is het aandeel proefpersonen met chronische genotype 2- en 3-infectie die SVR12 bereiken

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten zijn:-

* Het aandeel proefpersonen met RVR (niet-detecteerbaar HCV-RNA tijdens week 4 van de behandeling)

* Het aandeel proefpersonen met tijdens de behandeling optredende cytopenische afwijkingen (anemie zoals gedefinieerd door $Hb < 10 \text{ g/dl}$, neutropenie zoals gedefinieerd door $ANC < 750 \text{ mm}^3$ of trombocytopenie zoals gedefinieerd door $\text{bloedplaatjes} < 50.000 \text{ mm}^3$) tot en met het eind van de behandeling

- * Het aandeel proefpersonen met tijdens de behandeling met interferon geassocieerde, griepachtige symptomen (zoals gedefinieerd door pyrexie of rillingen of pijn) tot en met het eind van de behandeling
- * Het aandeel proefpersonen met tijdens de behandeling musculoskeletale symptomen (zoals gedefinieerd door artralgie of myalgie of rugpijn) tot en met het eind van de behandeling
- * Het aandeel proefpersonen met SVR24 per behandelingsgroep
- * Het aandeel proefpersonen met tijdens de behandeling SAE's tot en met het eind van de behandeling
- * Het aandeel proefpersonen met dosisverlagingen tot en met het eind van de behandeling
- * Het aandeel proefpersonen die de behandeling staken als gevolg van AE's tot en met het eind van de behandeling
- * Het aandeel proefpersonen met SVR12 bij proefpersonen met chronische HCV-GT-3-infectie
- * Het aandeel proefpersonen met tijdens de behandeling symptomen die verband houden met de gesteldheid (vermoeidheid of asthenie) tot en met het eind van de behandeling

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het hepatitis C-virus (HCV) komt bijna overal ter wereld voor. Ongeveer 3% van de wereldbevolking, 170-180 miljoen mensen, is besmet met HCV. In geïndustrialiseerde landen is chronische HCV-infectie verantwoordelijk voor 40% van de gevallen van cirrose van het eindstadium, 60% van de gevallen van

hepatocellulair carcinoom (HCC) en 30% van de levertransplantaties. De levenskwaliteit is ook verslechterd voor patiënten die met het virus zijn geïnfecteerd, zelfs voor diegenen die geen cirrose hebben. Hoewel de incidentie van nieuwe infecties is verminderd, kan het aantal doden in de komende 20 jaar 2- tot 4-voudig blijven toenemen als gevolg van de huidige gevallen met al lang bestaande infecties.

Behandeling van chronische hepatitis C-infectie van genotype-2 en -3:
De huidige standaardbehandeling voor chronische HCV-GT-2 en -3 is peginterferon alfa-2a (alfa-2a) en ribavirine (RBV) gedurende 24 weken. Deze behandeling heeft sustained virological response (SVR)-percentages van 74-83 % voor proefpersonen met een chronische HCV-GT-2-infectie en 54-79 % voor proefpersonen met een chronische HCV-GT-3-infectie. Deze behandeling is echter geassocieerd met bijwerkingen die het voor een aantal patiënten met HCV-infectie onmogelijk maken om deze behandeling te gebruiken. Bovendien wordt de werkzaamheid van deze behandeling beperkt door wijzigingen in de dosis en voortijdige stopzetting van de behandeling. Door alfa-2a te vervangen door een gepegyleerd interferon (IFN) dat gemakkelijker wordt getolereerd, of door de vereiste duur van de IFN/RBV-blootstelling te verkorten door toevoeging van een krachtig, goed verdragen antiviraal middel, wordt er verwacht dat meer patiënten in staat zullen zijn om de behandeling vol te houden en een grotere kans zullen hebben om sustained virological response te bereiken.

Gezien de beperkingen van de huidige behandeling blijft er een behoefte aan verbeterde behandelingen voor alle HCV-genotypen. Een alternatieve aanpak om de resultaten bij HCV te verbeteren ligt in de ontwikkeling van nieuwe interferonachtige moleculen die de verdraagbaarheid van de behandeling verbeteren, wat leidt tot minder dosisverlagingen en stopzettingen van behandeling en een grotere therapietrouw, ongeacht of het wordt gebruikt in combinatie met RBV of als onderdeel van een DAA-bevattende behandeling.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

Het primaire doel voor dit onderzoek is het bij behandelingsnaïeve proefpersonen met chronische HCV-GT-2- of -3-infectie beoordelen van:

- * SVR12 na 24 weken behandeling met Lambda/RBV en de SVR12 na 24 weken behandeling met alfa-2a/RBV
- * SVR12 na 12 weken behandeling met Lambda/RBV/DCV en de SVR12 na 24 weken behandeling met alfa-2a/RBV

Secundaire doelen:

- * Het beoordelen van RVR per behandelingsgroep
- * Het beoordelen van de veiligheid van 24 weken behandeling met Lambda/RBV en 12 weken behandeling met Lambda/RBV/DCV vergeleken met 24 weken behandeling met alfa-2a/RBV bij het verlagen van de tijdens de behandeling optredende cytopenische afwijkingen (anemie zoals gedefinieerd door Hb < 10 g/dl en/of

- neutropenie zoals gedefinieerd door absoluut aantal neutrofielen (ANC) < 750 mm³ en/of trombocytopenie zoals gedefinieerd door bloedplaatjes < 50.000 mm³)
- * Het beoordelen van de volgende, tijdens de behandeling voorkomende met IFN geassocieerde symptomen na 24 weken behandeling met Lambda/RBV en 12 weken behandeling met Lambda/RBV/DCV, vergeleken met 24 weken behandeling met alfa-2a/RBV:
 - * Griepachtige symptomen (zoals gedefinieerd door pyrexie of rillingen of pijn)
 - * Musculoskeletale symptomen (zoals gedefinieerd door artralgie of myalgie of rugpijn)
 - * Het beoordelen van SVR24 per behandelingsgroep
 - * Het beoordelen, per behandelingsgroep, van de veiligheid zoals gemeten aan de hand van de frequentie van dosisverlagingen, stopzettingen van de behandeling als gevolg van ongewenste voorvallen (adverse events, AE's) en ernstige ongewenste voorvallen (serious adverse events, SAE's)
 - * Het beoordelen van SVR12, per behandelingsgroep, bij proefpersonen met chronische HCV-GT-3-infectie
 - * Het beoordelen van tijdens de behandeling voorkomende met IFN geassocieerde symptomen die verband houden met de gesteldheid (vermoeidheid of asthenie)

Onderzoeksopzet

In A1452017 zullen 875 behandelingsnaïeve proefpersonen met chronische HCV-GT-2- of -3-infectie in een verhouding 2:2:1 worden gerandomiseerd naar 24 weken Lambda/RBV (n=350) of 12 weken Lambda/RBV/DCV (n=350) of 24 weken alfa-2a/RBV (n=175). Deze randomisatie verhoogt de kans dat proefpersonen een potentieel betere behandeling krijgen, bestaande uit Lambda/RBV of een kortere duur van behandeling met Lambda/RBV/DCV. De randomisatie wordt gestratificeerd volgens HCV-virale lading van de gastheer (* 800.000 IE/ml of < 800.000 IE/ml), de status van de cirrose, het gebied (Japan/ROW (Rest of World)) en viraal GT-2 of -3. Elk genotype, 2 of 3, wordt beperkt tot 60% van het totaal aantal geregistreerden (als bv. voor een bepaald genotype 60% van het totaal aantal proefpersonen voor het onderzoek is geregistreerd, dan wordt verder voor dat genotype niemand meer geregistreerd en zal de overige 40% van de proefpersonen worden geregistreerd voor het andere genotype). Het aantal proefpersonen uit Japan zal worden beperkt tot ongeveer 60 van het totaal aantal geregistreerde proefpersonen. In overeenstemming met de registratieonderzoeken voor alfa-2a (Roche Study 4 en 5, zoals beschreven in het US Product Label) waarin proefpersonen met GT-2 en -3 worden geregistreerd, zal het aantal proefpersonen met gecompenseerde cirrose die deelnemen aan dit onderzoek worden beperkt tot ongeveer 20% van het totale aantal proefpersonen in elke behandelingsgroep.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Peginterferon Lambda 1-a - 180 >g/0,45 ml, voorgevulde injectiespuit, geblindeerd
Daclatasvir - 60 mg - tabletten, geblindeerd Peginterferon alfa 2-a - 180 >g/0,5 ml, voorgevulde injectiespuit, geblindeerd Ribavirine - 200 mg - tabletten, open-label

Inschatting van belasting en risico

Beoordeling van totale risico's/voordelen

Zie de bovenstaande paragraaf E4 en E9 voor een samenvatting van de lasten en risico's.

Gebaseerd op de gegevens van de onderzoeken EMERGE en D-LITE zijn de belangrijkste voordelen die zijn waargenomen bij het gebruik van Lambda (180 *g)/RBV:

- * Verbeterde vroege virologische responsen (RVR en cEVR) tijdens de behandeling
- * Minder cytopenische afwijkingen
- * Minder met interferon geassocieerde AE's
- * Minder dosisverlagingen voor Lambda en RBV
- * Betere SVR

Mogelijke voordelen met Daclatasvir

Mogelijke voordelen van DCV zijn toe te schrijven aan de grote werkzaamheid ervan wanneer gecombineerd met alfa-2a/RBV, het veiligheidsprofiel ervan met een goede verdraagbaarheid en de éénmaal daagse dosering ervan. Het onderzoeksgeneesmiddel Daclatasvir zal de deelnemers aan het onderzoek hopelijk helpen om een virologische respons te bereiken op de behandeling, en zo voorkomen dat hun HCV-infectie verergert tot levercirrose (littekenvorming), leverkanker of terminale leverziekte die indicaties kunnen zijn voor levertransplantatie. Dit kan echter niet gegarandeerd worden.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Vijzelmolenlaan 9
Woerden 3447AM
NL

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Vijzelmolenlaan 9
Woerden 3447AM
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)

- 1) Naïef voor eerdere anti-HCV-therapie (hepatitis C-virus) (therapie gebaseerd op interferon (IFN) en "direct acting antiviral" (DAA))
- 2) Proefpersonen met gecompenseerde cirrose en proefpersonen zonder cirrose die een chronische HCV-GT-2- of -3- infectie hebben, zoals gedocumenteerd aan de hand van positief HCV-RNA en anti-HCV-antilichamen ten tijde van de screening, en ofwel:
 - i) ten minste 6 maanden voorafgaand aan de screening positief anti-HCV-antilichaam, HCV-RNA of een positieve HCV-genotypetest; of
 - ii) een leverbiopsie of Fibroscan® die overeenkomt met chronische HCV-infectie (aanwijzingen voor fibrose en/of ontsteking)
- 3) HCV-RNA virale lading gemeten door PCR ≥ 100.000 IE/ml bij screening
- 4) Resultaten van een leverbiopsie die de aan- of afwezigheid van cirrose aantoont.
- 5) Body Mass Index (BMI) van 18 tot 35 kg/m², inclusief.
- 6) Mannen en vrouwen van minimaal 18 jaar oud
- 7) Vrouwen die kinderen kunnen krijgen (Women of Childbearing Potential, WOCBP) moeten twee (2) afzonderlijke, zeer effectieve methoden van geboortebeperking gebruiken en moeten in de 24 uur voordat met het experimentele middel wordt gestart, een negatieve zwangerschapstest op serum of urine hebben (minimale gevoeligheid 25 IE/l of equivalente eenheden van humaan choriongonadotrofine (HCG)).
- 8) Seksueel actieve mannen moeten twee (2) afzonderlijke, zeer effectieve methoden van geboortebeperking gebruiken als hun partners kinderen kunnen krijgen.
- 9) Mannelijke proefpersonen moeten bevestigen dat hun vrouwelijke seksuele partners niet zwanger zijn ten tijde van de screening.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

- 1) HCV-infectie anders dan de GT-2- of -3- infectie
- 2) Positief HBsAg of HIV-1/HIV-2-antilichaam bij screening
- 3) Aanwijzingen voor een medische aandoening die verband houdt met een andere chronische leverziekte dan HCV
- 4) Huidige aanwijzingen voor of een geschiedenis van spataderbloedingen, hepatische encefalopathie, of ascites, pancreatitis, een geschiedenis van nierdialyse, of een geschiedenis van beenmerg- of orgaantransplantatie.
- 5) Eerdere of huidige geschiedenis van kanker
- 6) Proefpersonen met klinisch significante ecg-afwijkingen ten tijde van de screening
- 7) Actief gebruik van verdovende/stimulerende middelen, zoals alcohol of geïnjecteerde of geïnjecteerde drugs, zoals gedefinieerd door de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM-IV),
- 8) Eerdere of huidige geschiedenis van cardiomyopathie of significante ischemische hart- of cerebrovasculaire ziekte, hemoglobinopathie of hemolytische anemie.
- 9) Reeds bestaande oogaandoeningen
- 10) Voorgeschiedenis van, of huidige ernstige psychiatrische aandoening, vooral onbehandelde of instabiele depressie.
- 11) Aanwijzingen voor gedecompenseerde cirrose op basis van röntgenologische criteria of biopsieresultaten en klinische criteria
- 12) Gediagnosticeerd of vermoed hepatocellulair carcinoom, zoals aangetoond aan de hand van het screenen van alfa-2a-foetoproteïne (AFP) van * 100 ng/ml. Als AFP * 50 ng/ml maar < 100 ng/ml bij de screening, dan moet de afwezigheid van een tumormassa worden aangetoond door middel van US/CT/MRI-beeldvorming binnen de screeningperiode.
- 13) Slecht onder controle gehouden diabetes mellitus, zoals aangetoond aan de hand van HbA1c * 8,5% bij screening

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind

Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	21-11-2012
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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:	Peginterferon alfa 2a
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Peginterferon lambda 1a
Generieke naam:	Peginterferon lambda 1a

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2012

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2014

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2014
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	EUCTR2011-004885-14-NL
CCMO	NL40298.018.12