

Een fase 3, multicentrum, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie om de doeltreffendheid en veiligheid van een 12-weken durende behandeling met GS-7977 + Ribavirine te onderzoeken bij zowel eerder behandelde als niet behandelde proefpersonen met het chronische hepatitis C-virus genotype 2 of genotype 3 infectie.

Gepubliceerd: 01-08-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het hoofddoel van het onderzoek is als volgt: • Het beoordelen van de werkzaamheid van behandeling met GS-7977 + ribavirine (RBV), gemeten door de proportie proefpersonen met aanhoudende virale respons 12 weken na beëindiging van de therapie (SVR12...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39204

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Valence

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen
- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

leverontsteking, leverziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gilead Sciences

Overige ondersteuning: Gilead Sciences Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chronische hepatitis C, GS-7977 (studieproduct), ribavarine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

The study hypothesis is that GS-7977+RBV administered for 12 weeks will be superior to placebo. The primary efficacy endpoint is SVR12 (HCV RNA weeks after cessation of therapy).

Secundaire uitkomstmaten

Secondary efficacy endpoints include the proportion of subjects with HCV RNA < LLOQ at 4 and 24 weeks after discontinuation of therapy (SVR4 and SVR24); viral breakthrough; and relapse.

Safety endpoint: The primary safety endpoint is any AE leading to permanent discontinuation of study drug(s).

other endpoint of interest: Additional efficacy evaluations may include HCV RNA

change from Baseline/Day 1; ALT

normalization; and viral kinetic parameters.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zie protocol p.17 sectie 1.1

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van het onderzoek is als volgt:

- Het beoordelen van de werkzaamheid van behandeling met GS-7977 + ribavirine (RBV), gemeten door de proportie proefpersonen met aanhoudende virale respons 12 weken na beëindiging van de therapie (SVR12)
- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van GS-7977 + RBV door een analyse van de geaccumuleerde veiligheidsgegevens.

De secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn als volgt:

- Het bepalen van de proportie proefpersonen met SVR 4 en 24 weken na beëindiging van de therapie (SVR4 en SVR24)
- Het beoordelen van de werkzaamheid van behandeling met GS-7977 + RBV op basis van voorgeschiedenis wat betreft behandeling
- Het beoordelen van de kinetiek van vrij circulerend HCV-RNA tijdens behandeling en na beëindiging van de behandeling
- Het beoordelen van het optreden van virale resistentie voor GS-7977 tijdens behandeling en na beëindiging van de behandeling

De verkennende doeleinden van het onderzoek zijn:

- Het identificeren of valideren van genetische markers die het natuurlijke verloop van de ziekte, behandelingsrespons en/of de verdraagbaarheid van medische therapieën kunnen voorspellen. Dit zal worden gedaan door middel van genetisch ontdekkingsonderzoek (bijv. farmacogenomica) bij proefpersonen die een aparte en specifieke toestemmingsverklaring hiervoor hebben ondertekend
- Het beoordelen van het effect van de behandeling op de kwaliteit van leven

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek bij behandelingsnaïeve en behandelingservaren proefpersonen met chronische HCV-infectie genotype 2 of 3

Ongeveer 400 proefpersonen worden als volgt gerandomiseerd (in de verhouding 4:1) naar één van de twee behandelingsgroepen:

Groep 1 (n = 320): GS-7977 400 mg eenmaal daags + RBV (1000 of 1200 mg/dag) tweemaal daags

Groep 2 (n = 80): GS-7977-placebo eenmaal daags + RBV-placebo tweemaal daags

De randomisatie wordt gestratificeerd per eerdere behandeling (naïef/ervaring) en aan-/afwezigheid van cirrose bij screening. Ongeveer 20% van de ingeschreven proefpersonen kan bij screening tekenen van cirrose hebben.

De onderzoeker en sponsor zullen de resultaten van HCV-RNA-onderzoek - met uitzondering van die bij screening - niet weten. Na het bezoek van 4 weken na de behandeling en na voltooiing van alle relevante case report forms (CRF*s) zullen de proefpersonen worden ingelicht of ze in aanmerking komen voor het open-labelonderzoek (GS-US-334-0109).

Opm.: de volgende wijzigingen werden aan het protocol aangebracht gebaseerd op nieuwe beschikbare gegevens waaruit blijkt dat proefpersonen met een genotype 3 HCV-infectie voordeel kunnen hebben bij een uitbreiding van de behandelingsperiode van 12 tot 24 weken met GS-7977+RBV.

De volgende maatregelen worden geïmplementeerd:

- De studie wordt gedeblindeerd en de behandelingstoewijzing wordt aan de onderzoeker bezorgd.
 - Proefpersonen met een genotype 2-HCV-infectie blijven in het behandelingsprogramma van 12 weken, zoals oorspronkelijk voorzien (arm 1)
 - Proefpersonen met een genotype 3-HCV-infectie die de behandeling van 12 weken hebben afgerond voeren de opvolgingsvisites uit. (arm 1).
 - Proefpersonen met een genotype 3-HCV-infectie die de behandeling niet hebben afgerond, worden gedurende 24 weken behandeld (arm 3)
 - Proefpersonen die een placebo krijgen (arm 2), komen terug voor een vroegbeëindigingsvisite, een visite 4 weken na behandeling en komen nadien in aanmerking om gescreend te worden voor deelname aan studie GS-US-334-0109
- Zie sectie 3 (p. 38) voor bijkomende informatie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Groep 1: GS-7977 400 mg eenmaal daags + RBV (1000 of 1200 mg/dag) tweemaal daags

Groep 2: GS-7977-placebo eenmaal daags + RBV-placebo tweemaal daags
Groep 3: GS-7977 400 mg eenmaal daags + RBV (1000 of 1200 mg/dag) tweemaal daags (behandeling met GS-7977 uitbreiden van 12 naar 24 weken voor patiënten met genotype-3-HCV-infectie om de responsgraad mogelijk te verhogen)

Inschatting van belasting en risico

Voor een overzicht van de mogelijke risico's verwijzen we naar het patiënteninformatieformulier appendix 2

Contactpersonen

Publiek

Gilead Sciences

Lakeside Drive 333
Foster City CA 94404
US

Wetenschappelijk

Gilead Sciences

Lakeside Drive 333
Foster City CA 94404
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)

Proefpersonen moeten voldoen aan de volgende criteria om in aanmerking te komen voor het onderzoek:

- Leeftijd ≥ 18 met chronische HCV-infectie genotype 2 of 3
- HCV-RNA ≥ 104 IE/ml bij screening
- Geclassificeerd als behandelingsnaïef of behandelingservaren

Behandelingsnaïef is gedefinieerd als nooit behandeld voor HCV met interferon (IFN).

Behandelingservaren is gedefinieerd als ofwel

* Intolerant voor IFN: proefpersoon had gedocumenteerde intolerantie tijdens eerdere **12-

weekse IFN-therapie. OF

* Falende behandeling: er is gedocumenteerd dat de behandeling met **12 weken IFN, met of zonder RBV, heeft gefaald bij de proefpersoon. Toegelaten IFN*s omvatten IFN alfa-2a (Roferon-A®), pegIFN alfa-2a (Pegasys®), IFN alfa-2b (Intron A®), pegIFN alfa-2b (PegIntron®), IFN alfacon-1 (Infergen®). De medische dossiers van de proefpersoon moeten voldoende inlichtingen bevatten van eerdere behandeling met IFN (start-/einddatum en virale respons) om te kunnen worden geclassificeerd als ofwel:

- Geen respons: de behandeling had geen ondetecteerbare HCV-RNA-niveaus tot gevolg voor de proefpersoon.

- Terugval/doorbraak: de proefpersoon had ondetecteerbare HCV-RNA tijdens behandeling of binnen 4 weken na behandeling.

- Vaststelling van cirrose

- Cirrose is gedefinieerd als een van het volgende:

- * leverbiopsie dat cirrose aantoon

- * fibroscan (in landen waar dit is goedgekeurd) die cirrose aantoon of met resultaten > 12,5 kPa

- * FibroTest®-score van > 0,75 EN een verhouding AST:bloedplaatjes (APRI) van > 2 tijdens screening

- Afwezigheid van cirrose is gedefinieerd als een van het volgende:

- * Leverbiopsie binnen 2 jaar na screening waar geen cirrose in wordt aangetoond

- * Fibroscan (in landen waar dit is goedgekeurd) met een resultaat van ≤ 12,5 kPa binnen ≤ 6 maanden na baseline/dag 1

- * FibroTest®-score van ≤ 0,48 EN APRI van ≤ 1 tijdens screening

Als er geen definitieve diagnose wat betreft aan- of afwezigheid van cirrose volgens bovenstaande criteria voorligt, moet een leverbiopsie worden uitgevoerd. De resultaten van de leverbiopsie hebben voorrang op de resultaten van de fibroscan of FibroTest®

- BMI (Body Mass Index) * 18 kg/m²

- Laboratoriumonderzoek bij screening binnen vastgestelde parameters

- Akkoord gaan om twee vormen van uiterst betrouwbare anticonceptiemethoden te gebruiken tijdens het hele onderzoek en 6 maanden na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel. Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten bij screening en baseline/dag 1 een negatieve zwangerschapstest afleggen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen komen niet in aanmerking als zij aan één van de exclusiecriteria voldoen:

- Eerdere blootstelling aan een direct werkend antiviraal middel dat zich richt op de HCV NS5B-polymerase.

- Voorgeschiedenis van andere klinisch significante chronische leverziekte (bijv. hemochromatose, ziekte van Wilson)

- Tekenen of voorgeschiedenis van gedecompenseerde leverziekte

- HIV of chronische hepatitis B-virusinfectie (HBV-infectie)

- Hepatocellulair carcinoom (HCC) of andere maligniteiten (met uitzondering van bepaalde huidkankers die zijn verdwenen)

- Chronisch gebruik van systemische immunosuppressiva of immunomodulerende middelen
- Voorgeschiedenis of huidige tekenen van een andere aandoening, therapie, afwijkend laboratoriumresultaat of andere omstandigheden die kunnen interfereren met de resultaten van het onderzoek, of die ertoe kunnen leiden dat de proefpersoon het onderzoek niet afmaakt, zodat het niet in het beste belang is van de proefpersoon om aan het onderzoek deel te nemen

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:	27-11-2012
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke 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:	GS-7977
Generieke naam:	nvt

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2013

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2013
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	EUCTR2012-001942-16-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01682720
CCMO	NL41171.018.12