

Een fase 4, gerandomiseerd, open-label, actief gecontroleerd, superioriteitsonderzoek ter evaluatie van de doeltreffendheid en veiligheid van tenofovir disoproxil fumaraat (TDF) in combinatie met peginterferon α -2a (Pegasys®) versus de standaardzorg met tenofovir disoproxil fumaraat als monotherapie of peginterferon α -2a als monotherapie gedurende 48 weken bij niet-cirrotische patiënten met HBeAg-positieve of HBeAg-Negatieve chronische hepatitis B (CHB)

Gepubliceerd: 10-03-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is het evalueren van de doeltreffendheid van TDF plus peginterferon α -2a (PEG) als combinatietherapie voor 48 weken versus de standaardzorg TDF als monotherapie of PEG als monotherapie voor 48 weken bij niet-...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39436

Bron

Verkorte titel

Studie van TDF in combinatie met PEG vs monotherapie in patiënten met CHB

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

HBeAg-positieve of HBeAg-Negatieve chronische hepatitis B, infectie van de lever

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gilead Sciences

Overige ondersteuning: De sponsor: Gilead Sciences;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: actief gecontroleerd, chronische hepatitis B, superioriteitsonderzoek

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair:

- Het percentage proefpersonen met HBsAg verlies in week 72 na behandeling van 48 weken met de combinatie TDF plus PEG versus PEG alleen gedurende 48 weken of TDF alleen

Secundaire uitkomstmaten

Secundair:

- Het percentage proefpersonen met HBsAg verlies in week 72 na behandeling met de combinatie TDF (48 weken) plus PEG (16 weken) versus PEG alleen gedurende 48 weken of TDF alleen
- Het percentage proefpersonen met HBsAg verlies in week 96 en week 120

- Het percentage proefpersonen met virologische respons (gehalte HBV-DNA < 117 IE/ml) in week 72, 96 en 120
- Het percentage proefpersonen met serologische respons (HBeAg -verlies en -seroconversie, en HBsAg-seroconversie) in week 72, 96 en 120
- Het percentage proefpersonen met een biochemische respons (ALT < 30 voor mannen en < 19 voor vrouwen (gebaseerd op de richtlijnen van de AASLD van 2008); ALT < 42 voor mannen en < 32 voor vrouwen (gebaseerd op de ULN voor ALT van het centrale laboratorium) in weken 72, 96 en 120
- Het percentage proefpersonen bij wie de behandeling opnieuw moet worden opgestart of moet worden aangepast tijdens de behandeling of erna

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zie pagina 18 1.1 van het protocol

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is het evalueren van de doeltreffendheid van TDF plus peginterferon α -2a (PEG) als combinatietherapie voor 48 weken versus de standaardzorg TDF als monotherapie of PEG als monotherapie voor 48 weken bij niet-cirrotische proefpersonen met CHB die vastgesteld is aan de hand van verlies van het HBsAg.

De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn: het evalueren van:

- de doeltreffendheid van TDF (48 weken) plus PEG (16 weken) als combinatietherapie versus de standaardzorg met TDF monotherapie of PEG als monotherapie voor 48 weken bij niet-cirrotische proefpersonen met CHB die vastgesteld is aan de hand van verlies van het HBsAg.
- virologische respons (HBV-DNA < 117 IE/ml)
- serologische responsen (verlies van HBeAg en seroconversie, en HBsAg-seroconversie)
- biochemische respons (ALT < 30 voor mannen en < 19 voor vrouwen (gebaseerd op de richtlijnen van de AASLD van 2008); ALT < 42 voor mannen en < 32 voor

vrouwen (gebaseerd op de ULN voor ALT van het centrale laboratorium)

Bijkomende doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- kwantificeren van de daling van HbsAg
- evalueren van het percentage proefpersonen dat herbehandeling nodig heeft na stopzetting van de therapie volgens een in het protocol gespecificeerd algoritme
- evalueren van het percentage proefpersonen dat de behandeling stopzet
- evalueren van het verschil in incidentiepercentage van geselecteerde bijwerkingen
- evalueren van gegevens omtrent biomarkers om verbanden met de responsen op de behandeling (inclusief bijwerkingen) te onderzoeken

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, open-label, actief-gecontroleerd superioriteitsonderzoek ter evaluatie van de veiligheid en het percentage proefpersonen met HBsAg-verlies bij proefpersonen die gedurende 48 weken werden behandeld met een combinatie van TDF plus PEG versus de standaardzorg met TDF of PEG.

Zevenhonderdtwintig niet-cirrotische volwassen proefpersonen met chronische hepatitis B (CHB), ofwel HBeAg+ ofwel HBeAg-, zullen in een verhouding 1:1:1:1 worden gerandomiseerd naar een van de 4 behandelgroepen A, B, C en D. De groepen A en B zijn testgroepen. De groepen C en D zijn controlegroepen.

Groep A: De proefpersonen (n=180) krijgen gelijktijdige behandeling met TDF en PEG gedurende 48 weken.

Groep B: De proefpersonen (n=180) krijgen gelijktijdige behandeling met TDF en PEG gedurende 16 weken gevolgd door TDF alleen voor een bijkomende periode van 32 weken (totaal 48 weken).

Groep C: De proefpersonen (n=180) zullen zonder onderbreking worden behandeld met TDF tot en met 120 weken.

Groep D: De proefpersonen (n=180) zullen worden behandeld met PEG gedurende 48 weken

Na voltooiing van 48 weken onderzoeksbehandeling, zullen de proefpersonen in de groepen A, B en D gedurende 24 weken worden gevolgd (tussen week 48 en 72) voor een behandelingsvrije follow-up. Daarna volgt een uitgebreide follow-upperiode voor 48 weken (tussen week 72 en 120). De proefpersonen in groep C zullen ononderbroken behandeld worden met TDF en zullen worden opgevolgd tot en met 120 weken.

De randomisatie over de behandelgroepen zal worden gestratificeerd aan de hand van HBeAg status en viraal genotype bij de screening, met als resultaat tien strata, HBeAg + met genotypes A, B, C, D, E-H en HBeAg- met genotypes A, B, C, D, E-H. De inschrijving zal gecontroleerd worden om een correcte vertegenwoordiging van zowel HBeAg status als van de meest voorkomende genotypes A, B, C en D te verzekeren.

Verlies van HBsAg tijdens de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel
Proefpersonen die tijdens de eerste 48 weken HBsAg verliezen, zullen de behandeling voortzetten tot week 48.

Proefpersonen in groep C die na 48 weken HBsAg verliezen, zullen de onderzoeksbehandeling voortzetten op basis van de volgende criteria:

- Indien de proefpersoon HBsAg verliest tijdens week 48-72, dan zal hij/zij de behandeling voortzetten tot week 72.
 - Indien de proefpersonen HBsAg verliezen na week 72, zullen zij de behandeling voortzetten totdat twee opeenvolgende visites negatieve resultaten bevestigen.
- Proefpersonen die geen HBsAg verliezen, zullen de onderzoeksbehandeling voortzetten tot week 120.

Proefpersonen in groep A, B en D die na het beginnen met de herbehandeling met TDF tijdens de periode na week 48 HBsAg verliezen, gaan een extra 24 weken door met TDF terwijl ze aan het onderzoek deelnemen.

Tijdens de onmiddellijke 24 weken durende behandelingsvrije follow-upperiode, zullen de proefpersonen in groep A, B en D om de 2 weken worden gemonitord tijdens de eerste 12 weken (tussen week 48 en week 60) en om de 4 weken tijdens de tweede periode van 12 weken (tussen week 60 en 72). Proefpersonen die aan een of meer van de criteria voldoen die staan vermeld in protocol, op welk moment ook tijdens de behandelingsvrije periodes in de loop van de 120 weken onderzoeksduur, zullen worden teruggeroepen voor een onmiddellijke evaluatie voor behandeling van flare-up en herbehandeling met TDF.

Van proefpersonen die herbehandeling met TDF moeten krijgen, zal worden verwacht dat ze TDF voortzetten tot het einde van het onderzoek (week 120). Na voltooiing van 120 weken onderzoeksbehandeling, kunnen de proefpersonen de behandeling met TDF voortzetten (niet verstrekt door het onderzoek) ofwel een andere OAV (orale antivirale) behandeling starten volgens de lokale standaardzorg en naar goeddunken van de onderzoeker.

Het aandeel proefpersonen dat herbehandeling krijgt volgens de in het protocol gedefinieerde criteria en het aandeel proefpersonen dat de behandeling stopzet, zullen in de verschillende behandelgroepen worden gerespecteerd.

Er zijn analyses gepland bij afsluiting van het onderzoek om het verband tussen markers van ziekteactiviteit en respons op de behandeling vast te leggen. Bij proefpersonen die een afzonderlijke toestemming afleveren, zal in alle landen behalve India een bloedmonster voor farmacogenomische analyse worden verzameld; dit gebeurt voor verkennend onderzoek naar genetische markers die voorspellers van virologische respons kunnen zijn en naar de verdraagbaarheid van de behandelingen voor HBV.

In centra die deelnemen aan het deelonderzoek met leverbiopsie zullen proefpersonen die toestemming geven voor deelname aan het deelonderzoek met leverbiopsie een eerste leverbiopsie ondergaan vóór hun eerste dosis en een

tweede leverbiopsie in week 96 ($\pm$ 2 weken). Bij proefpersonen die hun toestemming hebben gegeven en bij wie een nieuwe biopsie nodig is om aan het hoofdonderzoek deel te nemen, mag de biopsie van bij de screening worden gebruikt om de proefpersoon geschikt te maken voor zowel het onderzoek als het deelonderzoek. In het andere geval kan er bij proefpersonen die in aanmerking komen een biopsie worden afgenomen tussen de screening- en baselinevisite, zolang de procedure maar wordt uitgevoerd nadat de juiste toestemming voor het deelonderzoek werd verkregen. Leverbiopsieën zullen worden geëvalueerd voor klinisch/histologisch, en, indien van toepassing en mogelijk, voor moleculaire correlaten van het behandelingsresultaat. Weigering om toestemming te geven voor deelname aan het deelonderzoek met biopsie-onderzoek sluit de proefpersoon niet uit van deelname aan het hoofdgedeelte van het onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tenofovir disoproxil fumaraat (TDF) 300 mg PO eenmaal daags in combinatie met peginterferon α -2a (PEG), 180 μ g subcutane injectie eenmaal per week Peginterferon α -2a (PEG), 180 μ g, zal wekelijks met een subcutane injectie worden toegediend voor de gespecificeerde tijdsperiode (zie Opzet van het onderzoek, groep A en B). Pegasys® voorgevulde injectiespuiten (Roche Pharmaceuticals) zullen door Gilead Sciences worden verstrekt.

Inschatting van belasting en risico

een overzicht van de risico's kan men vinden in het informed consent appendix 3

Contactpersonen

Publiek

PRA Belgium BVBA

Lakeside Drive 333
Foster City, California 94404
US

Wetenschappelijk

PRA Belgium BVBA

Lakeside Drive 333
Foster City, California 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)

Volwassen proefpersonen (18-75 jaar) met CHB) (bv. positief voor serum HBeAg of HBV DNA gedurende minstens 6 maanden) voorafgaand aan baseline. ;Proefpersonen die nog niet eerder zijn behandeld met anti-HBV-behandeling en proefpersonen die orale anti-HBV nucleoside hebben gekregen waarvan de laatste dosis werd toegediend ≥ 24 weken vóór de screening;HBV-DNA voor HBeAg- ≥ 2000 IE/ml en HBeAg+ proefpersonen ≥ 20000 IE/ml.;ALT > 54 E/l en ≤ 400 E/l voor mannen en > 36 E/l en ≤ 300 E/l voor vrouwen;Kreatinineklaring ≥ 80 ml/min

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Gekende brugvormende fibrose of cirrose en/of gedecompenseerde lever ;Gedecompenseerde leverziekte;Absoluut aantal neutrofielen $< 1.500/\text{mm}^3$, bloedplaatjes $< 100.000/\text{mm}^3$, hemoglobine < 10 g/dl (vrouwen) of < 11 g/dl (mannen);Bewezen hepatocellulair carcinoom ;Geschiedenis van significante nier-, cardiovasculaire, long-, neurologische, autoimmuun- of botaandoening (bv. osteomalacia, chronische osteomyelitis, osteogenesis imperfecta, osteochondroses, meervoudige botfracturen);Voorgeschiedenis van ernstige depressie of ernstige psychiatrische aandoening;Schildklierdisfunctie ;Co-infectie met HIV, HCV of HDV

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-06-2011
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Pegasys®
Generieke naam:	Peginterferon
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Viread®
Generieke naam:	tenofovir
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	03-10-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-02-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-07-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-08-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-12-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-02-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2010-024586-45-NL

NCT01277601

NL35689.078.11