

Een fase 3, open label studie naar de veiligheid en effectiviteit van een behandeling met Peginterferon Lambda, Ribavirine (RBV) en Daclatasvir (DCV) bij proefpersonen met chronische hepatitis C virus (genotype 1b, 2, 3 of 4) en een milde tot matige vorm van hemofilie die niet eerder behandeld zijn, of niet gereageerd hebben op een behandeling met Peginterferon Alfa (PegINFa) en RBV (AI452-030).

Gepubliceerd: 17-01-2013 Laatst bijgewerkt: 26-04-2024

Primaire doelstellingen: De primaire doelstelling voor dit onderzoek is het evalueren van de verhouding patiënten met GT-1b, -4 en GT-2, -3 chronische HCV-infectie die in follow-upweek 12 na de behandeling SVR12 hebben bereikt (HCV RNA < LLOQ [...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39678

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AI452-030

Aandoening

- Stollingsstoornissen en bloedingsdiathesen (excl. trombocytopenische)
- Lever- en galwegaandoeningen
- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

Chronische hepatitis, hemofilie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Bristol-Myers Squibb

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronic HCV Infection, Daclatasvir, Hepatitis C Virus, Lambda

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstelling voor dit onderzoek is het evalueren van de verhouding patiënten met GT-1b, -4 en GT-2, -3 chronische HCV-infectie die in follow-upweek 12 na de behandeling SVR12 hebben bereikt (HCV RNA < LLOQ [doel niet gedetecteerd]).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen:

De secundaire doelstellingen voor dit onderzoek zijn:

Evaluatie van de frequenties van virale suppressie gedurende de behandeling in week 4, 12 en 24 (alleen voor GT-1b, -4) per behandelingsgroep.

Evaluatie van de veiligheid van behandeling met lambda/RBV/DCV op het vlak van

reductie van het aantal behandelingsgerelateerde cytopenische stoornissen
(anemie gedefinieerd als Hb < 10 g/dL en/of neutropenie gedefinieerd als ANC < 750 mm³ en/of trombocytopenie gedefinieerd als bloedplaatjes < 50.000 mm³)
gedurende week 12 voor GT-2, -3 en gedurende week 24 voor GT-1b, -4.

Evaluatie van de volgende tijdens de behandeling optredende symptomen die verband houden met interferon tijdens de behandeling met lambda/RBV/DCV
gedurende week 12:

Griepachtige symptomen (zoals koorts of koude rillingen of pijn)

Musculoskeletale symptomen (zoals artralgie of myalgie of rugpijn)

Evaluatie van SVR24 per behandelingsgroep.

Evaluatie van veiligheid gemeten door de frequentie van dosisreducties,
stopzettingen van de behandeling vanwege bijwerkingen en ernstige bijwerkingen
tot aan het eind van de follow-up (maximaal 60 weken voor GT-2, -3 en 72 weken
voor GT-1b, -4).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een infectie met het hepatitis C-virus (HCV-infectie) is een belangrijke oorzaak van ziekte en overlijden bij hemofiliepatiënten. De meeste hemofiliepatiënten zijn geïnfecteerd geraakt met HCV als gevolg van infusies met stollingsfactorconcentraten voordat de technieken voor virusinactivatie werden ingevoerd midden jaren 1980. Van deze patiënten raakte de meerderheid ook geïnfecteerd met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv). Veel van deze

hemofiliepatiënten met co-infectie overleden in de jaren '80 en begin jaren '90 aan de secundaire oorzaak van aids. Van alle geïnfecteerde patiënten ontdoet ongeveer 10 tot 20% zich spontaan van het virus, aangetoond door de aanwezigheid van anti-HCV antistoffen in serum met negatieve serum HCV-RNA. De meerderheid (ongeveer 80%) ontwikkelt een chronische HCV-infectie die in ongeveer 20% van de gevallen na 20 jaar infectie evolueert tot de eindstadia (cirrose, leverfalen en HCC). HCV GT-1 (genotype 1), de duur van de HCV-infectie en co-infectie met hiv zijn geïdentificeerd als belangrijke voorspellers van ziekteprogressie. Nu uiterst werkzame antiretrovirale behandelingen een revolutie hebben teweeggebracht voor de prognose van hiv-infecties, is HCV-infectie in de populatie van hemofiliepatiënten van veel groter belang geworden, en met name omdat leverziekte de grootste oorzaak van overlijden bij patiënten met een co-infectie van hiv/HCV is geworden.

De richtlijnen van de American Association for the Study of the Liver Disease (citaat) bevatten geen specifieke aanbevelingen voor de farmacologische behandeling van chronische HCV-infectie bij patiënten met stollingsziekten. Daarnaast worden telaprevir (TVR) en boceprevir (BOC) niet aanbevolen voor gebruik bij hemofiliepatiënten wegens gebrek aan gegevens. In de richtlijnen van de United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) wordt IFN/RBV gesuggereerd als de standaardzorg voor de behandeling van chronische HCV-infectie bij patiënten met hemofilie.

Bij patiënten met een chronische HCV GT-1 infectie leidt het gebruik van een direct werkend antiviraal middel (DAA) zoals TVR en BOC in combinatie met alfa en ribavirine, ondanks de verbeteringen in aanhoudende virologische respons (SVR) en de mogelijkheid van een snelle behandeling, tot bijwerkingen (AE's) die uitsluitend toe te schrijven zijn aan de DAA. De meest voorkomende bijwerkingen bij het gebruik van TVR zijn uitslag, anemie, pruritus, misselijkheid en diarree en bij het gebruik van BOC anemie en dysgeusie. Daarnaast gaat het gebruik van alfa/RBV zelf ook gepaard met bijwerkingen die gebruik van deze behandeling bij een aantal met HCV-geïnfecteerde patiënten uitsluit. De bijwerkingen die in verband worden gebracht met gebruik van alfa zijn griepachtige symptomen, afwijkende bloed- en leverwaarden en neuropsychiatrische stoornissen. Andere bijwerkingen zijn onder meer gastro-intestinaal, dermatologisch, auto-immuungerelateerd, cardiaal en ook pulmonaal en oftalmologisch. RBV heeft als belangrijkste bijwerking hemolytische anemie, die in combinatie met de myelosuppressieve werking van alfa een significant klinisch probleem kan zijn. De toxiciteiten die gepaard gaan met het gebruik van TVR, BOC, alfa en RBV kunnen tot gevolg hebben dat de behandeling wordt vermeden, dat de start van de behandeling wordt uitgesteld of dat de behandeling wordt stopgezet. Daarnaast kunnen de toxiciteiten die optreden bij gebruik van alfa of RBV leiden tot dosisreducties en vroegtijdige stopzetting van de behandeling. Deze factoren, net als onvoldoende therapietrouw, kunnen de kans op het bereiken van SVR verkleinen. Therapietrouw (gedefinieerd als nemen van 80% van de voorgeschreven dosis alfa en 80% van de dosis RBV voor de termijn van de therapie) is in verband gebracht met hogere

SVR-cijfers bij patiënten met chronische HCV GT-1 infecties.

Ondanks de voordelen van behandelingen met direct werkende virale middelen in combinatie met alfa/RBV, is het gebruik van de momenteel goedgekeurde DAA's, TVR of BOC, niet zonder risico op toxiciteiten en er zijn ook zorgen omtrent resistentie. Deze behandelingen bieden ook geen oplossing voor veel van de veiligheids- en verdraagbaarheidsproblemen die in verband worden gebracht met het gebruik van alfa en RBV, en niet alle patiënten komen in aanmerking voor een verkorte behandelingsduur. Hoewel de bruikbaarheid van TVR en BOC geleidelijk toeneemt, zijn ze ook enkel goedgekeurd voor gebruik bij patiënten met de genotype 1 vorm van chronische HCV-infectie. Er zijn momenteel geen goedgekeurde DAA's voor patiënten met GT-2 of GT-3 chronische HCV-infecties. Er blijft dus vraag naar het ontwikkelen van andere behandelingen met een vergelijkbare werkzaamheid die de mogelijkheid bieden van een veiligere en beter verdraagbare behandelingsoptie die ook een breder spectrum van HCV-genotypes aankan.

Een alternatieve aanpak om de behandelingsresultaten bij patiënten met chronische HCV-infectie te verbeteren ligt in de ontwikkeling van nieuwere interferon (IFN) molecules die misschien in combinatie met nieuwere DAA's de verdraagbaarheid en therapietrouw van interferonbehandelingen kunnen verbeteren. Deze aanpak kan er misschien voor zorgen dat het aantal dosisreducties en stopzettingen van de behandeling kan worden beperkt bij interferonbehandeling. Het zal mogelijk ook leiden tot de ontwikkeling van werkzame behandelingen die de behandelingsduur kunnen verkorten.

De beweegreden voor het uitvoeren van dit onderzoek is derhalve de mogelijkheid om hemofiliepatiënten die geïnfecteerd zijn met GT-1b, -2, -3 en -4 chronische HCV-infectie, de kans te bieden behandeld en genezen te worden met een mogelijk beter verdraagbaar interferon, peginterferon lambda-1a (BMS-914143, verder lambda genoemd) in combinatie met het direct werkend antiviraal middel (DAA) daclatasvir (DCV) en RBV gedurende een kortere behandelingsduur.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

De primaire doelstelling voor dit onderzoek is het evalueren van de verhouding patiënten met GT-1b, -4 en GT-2, -3 chronische HCV-infectie die in follow-upweek 12 na de behandeling SVR12 hebben bereikt (HCV RNA < LLOQ [doel niet gedetecteerd]).

Secundaire doelstellingen:

De secundaire doelstellingen voor dit onderzoek zijn:

Evaluatie van de frequenties van virale suppressie gedurende de behandeling in week 4, 12 en 24 (alleen voor GT-1b, -4) per behandelingsgroep.

Evaluatie van de veiligheid van behandeling met lambda/RBV/DCV op het vlak van reductie van het aantal behandelingsgerelateerde cytopenische stoornissen (anemie gedefinieerd als Hb < 10 g/dL en/of neutropenie gedefinieerd als ANC < 750 mm³ en/of trombocytopenie gedefinieerd als bloedplaatjes < 50.000 mm³) gedurende week 12 voor GT-2, -3 en gedurende week 24 voor GT-1b, -4.

Evaluatie van de volgende tijdens de behandeling optredende symptomen die verband houden met interferon tijdens de behandeling met lambda/RBV/DCV gedurende week 12:

Griepachtige symptomen (zoals koorts of koude rillingen of pijn)

Musculoskeletale symptomen (zoals artralgie of myalgie of rugpijn)

Evaluatie van SVR24 per behandelingsgroep.

Evaluatie van veiligheid gemeten door de frequentie van dosisreducties, stopzettingen van de behandeling vanwege bijwerkingen en ernstige bijwerkingen tot aan het eind van de follow-up (maximaal 60 weken voor GT-2, -3 en 72 weken voor GT-1b, -4).

Verkennde doelstellingen:

Frequenties van afwijkende laboratoriumwaarden

Beoordeling bij patiënten met chronische HCV-infectie van het verband tussen IL28B en ENT 1 single-nucleotidepolymorfisme (SNP) genotypes (inclusief IL28B rs12979860) bij de gastheer en de klinische responsen op de behandeling met lambda/RBV/DCV.

Vergelijking per behandelingsgroep van het verband tussen baseline IP-10 en de klinische responsen op lambda/RBV/DCV.

Beoordeling per behandelingsgroep van patiënten met eRVR (HCV RNA < LLOQ doel niet gedetecteerd op week 4 en 12 van de behandeling), niet-detecteerbaar HCV RNA aan het eind van de behandeling (EOT, end of treatment) en recidief na het eind van behandeling.

Beoordeling per behandelingsgroep van het verband tussen isoAsp-concentratie en de werkzaamheid en veiligheidsvoorvallen.

Beschrijving van de immunogeniciteit van lambda en het verband daarvan met isoAsp-concentratie en werkzaamheids- en veiligheidsvoorvallen.

Beschrijving van de farmacokinetiek (FK) van lambda voor de onderzoekspopulatie, en het verband tussen blootstelling aan lambda, veiligheid en antivirale werking.

Beoordeling per behandelingsgroep van het verband tussen biomarkers van immuunrespons van de gastheer (proteïnemarkers in serum) en de klinische

responsen op lambda.

Beoordeling per behandelingsgroep van het verband tussen lambda/RBV/DCV en de ontwikkeling van auto-immuun hypothyroïdisme (ziekte van Hashimoto) en transiënt hyperthyroïdisme (pijnloze thyroïditis).

Beoordeling van constitutionele symptomen (vermoeidheid of asthenie) tijdens de behandeling en verband houdend met IFN.

Depressie geëvalueerd aan de hand van de Patient Health Questionnaire (PHQ-9).

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek zal uitgevoerd worden als een openlabel, niet gerandomiseerd onderzoek zonder controlegroepen. De reden voor het niet gebruiken van een controlegroep bestaande uit een dosisgroep met alfa/RBV is omdat een recente regelgevende richtlijn suggereert dat alle patiënten met een GT-1b, -4 infectie behandeld moeten worden met een combinatie van telaprevir of boceprevir met alfa/RBV. Deze combinatietherapieën zijn nog niet onderzocht bij hemofiliepatiënten en de veiligheid ervan bij deze populatie is dus onzeker. Gegevens uit eerdere onderzoeken waarin alfa/RBV werd gebruikt voor de behandeling van HCV bij hemofiliepatiënten zullen gebruikt worden als maatstaf voor veiligheids- en werkzaamheidsmetingen in dit onderzoek.

Dit onderzoek zal de veiligheid en werkzaamheid beoordelen van een therapie van lambda/RBV/DCV bij hemofiliepatiënten met chronische HCV GT-1b, -2, -3 en -4 infectie. De duur van de behandeling zal 12 weken zijn voor HCV GT-2 en -3 infecties en 24 weken voor GT-1b, en -4 infecties. DCV zal in beide behandelingsgroepen 12 weken lang worden toegediend. Patiënten met GT-1b en -4 infecties zullen nog eens 12 weken lambda/RBV krijgen na de eerste 12 weken drievoudige therapie. Dit onderzoek zal inclusie toestaan van patiënten met milde of matige hemofilie. Dit onderzoek zal ook inclusie toestaan van een beperkt aantal (limiet van 10%) patiënten met gecompenseerde cirrose of patiënten met recidief na een eerdere behandeling met alfa/RBV (limiet van 20%).

Er zullen in totaal 100 patiënten die met HCV GT-1b, -2, -3 of -4 zijn geïnfecteerd, worden behandeld. Patiënten met GT-1b en -4 zullen 12 weken lang met lambda/RBV/DCV worden behandeld, gevolgd door nog eens 12 weken behandeling met lambda/RBV. Patiënten met GT-2 en -3 zullen 12 weken lang met lambda/RBV/DCV worden behandeld.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De screeningperiode voor dit onderzoek duurt 42 dagen. Bij de screening worden de patiënten toegewezen aan een behandelingsgroep op basis van hun HCV-genotype, hun voorgeschiedenis van behandelingen (tot 20% van het totale aantal ingezette patiënten

kunnen patiënten met recidief na voorgaande HCV-therapie zijn) en ook hun leverstatus (tot 10% van het totale aantal ingezette patiënten kunnen cirrosepatiënten zijn). Patiënten die in aanmerking komen moeten binnen de 42 dagen na de dag waarop ze werden gescreend, met het onderzoeksgeneesmiddel worden behandeld. Op dag 1, nadat alle procedures voor dag 1 zijn uitgevoerd, beginnen geschikte patiënten met de onderzoeksmedicatie. De eerste dosis (dag 1) van lambda moet worden toegediend in de praktijk/kliniek onder toezicht van een zorgverlener. De keuze en frequentie van de dosissen voor elke patiënt is als volgt (met de uitzonderingen verderop beschreven): Lambda: Alle patiënten dienen zichzelf eenmaal per week een onderhuidse injectie met 180 g lambda toe gedurende de volledige behandelingsperiode. DCV: De DCV-tabletten worden eenmaal daags ingenomen gedurende de termijn van de toegewezen behandeling. DCV kan worden ingenomen met of zonder eten, en kan worden ingenomen met RBV. Alle patiënten, ongeacht de behandelingsgroep waaraan ze werden toegewezen, zullen eenmaal daags 60 mg (1 tablet) nemen. RBV: GT-2 en -3 patiënten zullen worden behandeld met 800 mg RBV per dag verdeeld over een dosis 's ochtends en een dosis 's avonds, ingenomen met voedsel gedurende maximaal 12 weken. GT-1b en -4 patiënten die < 75 kg wegen zullen worden behandeld met 1.000 mg RBV per dag en patiënten die > 75 kg wegen, 1.200 mg per dag verdeeld over een dosis 's ochtends en een dosis 's avonds, ingenomen met voedsel gedurende maximaal 24 weken. De behandeling kan 12 of 24 weken duren, afhankelijk van het genotype dat de patiënt heeft. Na de behandeling krijgen de patiënten 24 weken follow-up. Als wordt beslist dat de therapie bij hen is mislukt (als HCV RNA > LLOQ in week 24), dan kunnen er nog eens 24 weken bij komen voor voortzetting van de follow-upbeoordelingen.

Inschatting van belasting en risico

Specifieke ongemakken die de patiënt kan ondervinden:

Van de patiënten wordt geëist naar de kliniek of het centrum te komen voor bezoeken voor behandeling en onderzoek gedurende maximaal 60 tot 72 weken, afhankelijk van de groep waaraan ze worden toegewezen.

Patiënten in groep A met GT-2, -3 infectie zullen 12 weken lang worden behandeld met de onderzoeksmedicatie en daarna tot 24 weken worden opgevolgd. Patiënten waarbij detecteerbaar HCV-virus wordt aangetroffen tijdens de follow-upperiode (Afbeelding 3.1.3 in het protocol, gedefinieerd als HCV >= LLOQ), zullen nog eens 24 weken worden opgevolgd (voor een totaal van 48 weken follow-up) om de aanwezigheid van HCV-sequentievarianten na verloop van tijd te onderzoeken.

Patiënten in groep B met GT-1 en -4 infectie zullen 12 weken lang de onderzoeksmedicatie krijgen, gevolgd door 12 weken lambda/RBV (dus 24 weken behandeling) en zullen in de follow-upperiode na de behandeling 24 weken lang worden opgevolgd.

Patiënten waarbij detecteerbaar HCV-virus wordt aangetroffen tijdens de follow-upperiode (Afbeelding 3.1.3 in het protocol, gedefinieerd als HCV >= LLOQ), zullen nog eens 24 weken worden opgevolgd (voor een totaal van 48 weken follow-up) om de aanwezigheid van HCV-sequentievarianten na verloop van tijd te onderzoeken.

Deze bezoeken zijn cruciaal om de veiligheid en het welzijn van de patiënten te controleren en patiënten waarderen vaak deze extra en specifiekere medische aandacht die ze van medisch personeel krijgen dankzij deze onderzoeksbezoeken, vergeleken met wat ze tijdens standaardzorg zouden krijgen. De patiënten zullen ook een redelijke vergoeding krijgen voor reiskosten die ze maken tijdens hun deelname aan het onderzoek.

Tijdens de behandelingsperiode zullen de patiënten op bezoek komen voor een screening, baseline (dag 1) en vervolgens week 1 gevolgd door week 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20 en week 24 die het bezoek voor het eind van behandeling vormt. Tijdens de behandelingsperiode zullen de patiënten deelnemen aan procedures en tests die verband houden met het klinisch onderzoek naar hepatitis C-infectie, zoals:

lichamelijke onderzoeken, ecg's, vragenlijsten over hun gezondheid, invullen van patiëntendagboeken over hun medicatiegebruik, oogonderzoek en bespreking van andere medicatie die ze gebruiken naast de verstrekte onderzoeksmedicatie.

Hiernaast zal er bij de patiënten ook bij elk bezoek bloed worden afgenomen (gemiddeld in totaal 28,5 ml bloed per bezoek via een venapunctie). De bloedafnames zijn noodzakelijk voor bevestiging van de geschiktheid van de patiënt, maar belangrijker nog, voor controle van hun voortdurende veiligheid tijdens het onderzoek door metingen van de virale belasting van HCV, de resistentie tegen de behandeling en eventuele toxiciteiten die kunnen optreden door de medicatie. Mogelijke bijwerkingen van bloedafname zijn onder meer infectie, een blauwe plek en bloeding op de plek waar de naald wordt geprikt. Om het ongemak voor de patiënt te beperken zal daarom bij elk bezoek slechts één venapunctie worden gedaan om de nodige hoeveelheid bloed af te nemen. Deze bloedstalen zullen ook worden afgenomen door een arts van het ziekenhuis, een ervaren onderzoeksverpleegkundige of een fleboloog om de kans op ongemakken of complicaties verder te beperken voor de patiënt.

Naast de procedures specifiek voor het onderzoek, zullen de patiënten ook op de hoogte worden gebracht van hun verantwoordelijkheid om geen medicatie te gebruiken die gecontra-indiceerd is en om te voldoen aan de vereisten inzake anticonceptie en het gebruik van de onderzoeksmedicatie tijdens maaltijden.

Alle patiënten die lambda krijgen en aan het eind van de voorgeschreven follow-upperiode geen detecteerbaar HCV hebben (Afbeelding 3.1.3 in het protocol, gedefinieerd als RNA < LLOQ), zullen de kans krijgen om toe te treden tot BMS-onderzoek AI452016 voor langetermijnfollow-up (LTFU) waarin de duurzaamheid van de respons op lange termijn wordt onderzocht.

Specifieke rechtstreekse risico's voor de patiënt:

Zoals bij elk relatief nieuw geneesmiddel of nieuwe geneesmiddelencombinatie, kunnen er onbekende bijwerkingen zijn. Op basis van wat we tot nog toe weten, zijn de volgende risico's in verband met de onderzoeksmedicatie bekend:

Risico's die verband houden met de behandeling met lambda:

De belangrijkste veiligheidsrisico's gerelateerd aan het gebruik van een dosis van 180 µg lambda die in eerdere BMS-onderzoeken (EMERGE en D-LITE) werden waargenomen bij nog niet eerder behandelde patiënten met chronische HCV zijn verhoogde ASAT/ALAT-waarden en hogere waarden voor directe bilirubine. Deze risico's worden beschreven in het protocol, paragraaf 1.1.1.1 en paragraaf 1.1.1.2.

Risico's die verband houden met de behandeling met daclatasvir:

Omdat DCV zich concentreert in de lever bestaat de kans op leverontsteking of andere hepatotoxiciteit ten gevolge van de medicatie. In het fase 2a AI444014 onderzoek had de meerderheid van de patiënten die gerandomiseerd waren naar DCV (N = 36; 3, 10 of 60 mg) stabiele of verbeterde ALAT-waarden na 48 weken behandeling en er waren in het onderzoek geen significante trends of stopzettingen die verband hielden met afwijkende leverwaarden of bijwerkingen in de lever. Er werden geen andere significante hematologische bevindingen gerapporteerd secundair aan beenmergsuppressie dan wat te verwachten is bij het gebruik van peg-alfa interferon en RBV als enkelvoudig middel. De antivirale gegevens voor week 12 lieten zien dat wanneer DCV met alfa/RBV wordt gecombineerd, vroege resistente varianten ten gevolge van de behandeling, zoals die waargenomen in AI444004, deels of volledig kunnen worden onderdrukt en dat ook een hoge frequentie van SVR mogelijk is in vergelijking met patiënten die alleen met alfa/RBV worden behandeld.

Uit een ander, lopend fase 2b onderzoek, "COMMAND-1", bij nog niet eerder behandelde patiënten met GT-1 HCV-infecties, zijn de veiligheidsgegevens beschikbaar voor de eerste 24 weken behandeling (DCV: 20 mg N = 159; DCV 60 mg N = 158; placebo N = 78). Ernstige bijwerkingen, stopzettingen wegens bijwerkingen en de meest voorkomende bijwerkingen die tijdens het onderzoek werden gemeld stemmen overeen met het bijwerkingenprofiel van alfa/RBV. Er werden geen opmerkelijke verschillen waargenomen tussen de veiligheidsresultaten voor patiënten die met DCV stopten in week 12 en die van patiënten die DCV bleven gebruiken tot week 24. Er werd één geval van aplastische anemie gemeld, dat door BMS werd beschouwd als waarschijnlijk gerelateerd aan alfa op basis van eerder in de literatuur beschreven gevallen. Daarnaast waren er geen veiligheidsproblemen die uniek waren voor DCV en er waren met name geen hepatische, hematologische, dermatologische of gastro-intestinale problemen die significante voorvallen zijn voor andere DAA-klassen.

De details van bovenvermelde onderzoeken en hun resultaten zijn terug te vinden in paragraaf 1.5.3 van het protocol.

Er dient te worden opgemerkt dat er nauwgezet onderzoek zal worden gedaan naar mogelijke bijwerkingen van de hier beschreven combinatie van een direct werkend antiviraal middel met lambda en RBV, door middel van leverfunctietests tijdens de onderzoeksbezoeken van de patiënten. In het protocol zijn vooraf bepaalde

waarden voor ASAT, ALAT, bilirubine en creatinineklaring opgenomen om het optreden van eventueel door de medicatie veroorzaakt leverletsel tijdig te signaleren. In voornoemd geval kan er een dosisaanpassing worden doorgevoerd en de patiënt kan ook uit het onderzoek worden gehaald.

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)

Hoofdinclusie Criteria;Doelgroep:

- Mannen van tenminste 18 jaar en ouder
- Proefpersonen hebben een milde tot matige hemofilie
- Proefpersonen zijn chronisch geïnficeerd met HCV GT-1b, -2, -3 of -4 die niet eerder zijn blootgesteld aan een interferonformulering (IFN α , pegIFN α), RBV of een direct werkende antivirale remmer tegen HCV (DAA)(protease-, polymeraseremmer etc.), of die eerder niet goed gereageerd hebben op een behandeling met pegIFN α / RBV (zonder DAAs)(maximaal 20% van de totale onderzoekspopulatie). De HCV load moet tenminste 10,000 IU/ml bedragen.
- Proefpersonen met gecompenseerde cirrose mogen deelnemen (zij maken maximaal ongeveer 10% uit van de behandelde populatie). Voor het aantonen van dan wel de aan of afwezigheid van cirrose volstaat het resultaat van een eerder uitgevoerde leverbiopsie. In landen waar geen leverbiopsie vereist is vóór de behandeling en waar niet-invasieve beeldvormingstesten (echografie met Fibroscan®) goedgekeurd zijn voor bepaling van het stadium van de leverziekte, kunnen de resultaten van de fibroscan worden gebruikt om de ernst van de leverziekte te beoordelen. Wanneer de Fibroscan ouder dan 1 jaar is, is een nieuwe scan vereist. Onder bepaalde voorwaarden zijn de resultaten van een FibroTest toegestaan als alternatief wanneer er geen leverbiopsie of Fibroscan beschikbaar is.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Hoofdexclusie Criteria; Wanneer proefpersonen aan één van de volgende criteria voldoen, is deelname niet mogelijk:

- Een gemengd genotype HCV
- Co-infectie met HIV of HBV
- Bewijs van een medische aandoening die bijdraagt aan chronische leverziekte, behalve HCV-infectie
- Ernstige vorm van hemofilie (<1% factor activiteit)

Belangrijkste medische geschiedenis / andere onderliggende ziekten

- Klinisch bewijs van actieve bloeding in de laatste 4 weken die niet onder controle is
- Aanwijzingen voor gedecompenseerde leverziekte: een voorgeschiedenis of aanwezigheid van ascites, bloedende spataderen of hepatische encefalopathie
- Vastgesteld of vermoeden van hepatocellulair carcinoom (HCC) of andere maligniteiten
- Diabetes of hypertensie die niet onder controle is
- Een voorgeschiedenis of aanwezigheid van ernstige psychiatrische ziekten (met name onbehandelde of instabiele depressie)

De belangrijkste lab waarden

- 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)
- AFP $> 100 \text{ ng/ml}$. Indien AFP ≥ 50 en $\leq 100 \text{ ng/ml}$, dan is een echografie van de lever nodig waarop een vermoeden op HCC moet worden uitgesloten

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	25-03-2013
Aantal proefpersonen:	10
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:	Lambda
Generieke naam:	peginterferon lambda-1a

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2013

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2013

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2015
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2012-003463-22-NL

NCT01741545

NL42230.018.12