

# Een gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo gecontroleerd onderzoek naar de veiligheid van ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) en ABT-333 met ribavirine in eerder behandelde proefpersonen met een genotype 1 chronische hepatitis C virus (HCV) infectie (SAPPHIRE-II).

Gepubliceerd: 05-12-2012 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Het primaire doel van deze studie is: het vergelijken van het percentage proefpersonen dat een 12-weken sustained virologic response, SVR12 (HCV RNA beneden de lower limit of quantification (LLOQ) 12 weken na het voltooiën van de behandeling met ABT-...

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON39734

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

M13-098

### Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen
- Virale infectieziekten

## **Synoniemen aandoening**

hepatitis C, virale leverontsteking

## **Betreft onderzoek met**

Mensen

## **Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** AbbVie B.V

**Overige ondersteuning:** Abbott

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** 12 weken behandeling, Antivirale activiteit, Hepatitis C virus infectie, Placebo gecontroleerd

## **Uitkomstmaten**

### **Primaire uitkomstmaten**

Effectiviteit:

1. SVR12: niet-inferioriteit van Arm A ten opzichte van de historische aantallen voor telaprevir met pegIFN en RBV; de ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval moet ten minste 60% zijn om de niet-inferioriteit te bereiken.
2. SVR12: Superioriteit van Arm A ten opzichte van de historische aantallen voor telaprevir met pegIFN en RBV; de ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval moet ten minste 70% zijn om de superioriteit te bereiken.

Veiligheid:

Veiligheid en verdraagbaarheid worden bepaald door het monitoren van bijwerkingen, lichamelijk onderzoek, klinische lab tests, ECGs en vitale

functies.

## **Secundaire uitkomstmaten**

Effectiviteit:

De secundaire eindpunten zijn:

1. ALT normalisatie in Arm A vergeleken met Arm B in de dubbel-blinde behandel periode.
2. SVR12: In GT1a patienten, superioriteit van Arm A ten opzichte van de historische aantallen voor telaprevir met pegIFN en RBV; de ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval moet ten miste 65% zijn om de superioriteit te bereiken.
3. SVR12: In GT1b patienten, superioriteit van Arm A ten opzichte van de historische aantallen voor telaprevir met pegIFN en RBV; de ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval moet ten miste 77% zijn om de superioriteit te bereiken.

## **Toelichting onderzoek**

### **Achtergrond van het onderzoek**

Hepatitis C virale (HCV) infectie is een wereldwijd gezondheidsprobleem met meer dan 170 miljoen chronisch geïnfecteerde mensen wereldwijd. Hoewel de behandeling van deze aandoening sterk verbeterd is met de goedkeuring van de protease remmers telaprevir en boceprevir, moeten deze direct-acting antiviral agents (DAA) gebruikt worden in combinatie met pegylated interferon (pegIFN) en ribavirine (RBV) gedurende 48 weken. PegIFN en RBV worden geassocieerd met behoorlijke bijwerkingen die leiden tot het stoppen van de behandeling. Dus de huidige behandelmethoden zijn niet optimaal en er is een duidelijke vraag naar effectieve anti-HCV middelen die de kans op een succesvolle behandeling vergroten en/of de noodzaak van pegIFN en RBV als component van de HCV behandeling verminderen.

Op dit moment heeft AbbVie een aantal DAA middelen in klinische ontwikkeling. ABT-267 is een nieuwe NS5A remmer, ABT-450 is een niet-structureel eiwit 3/niet-structureel eiwit 4A (NS3/4A) protease remmer en ABT-333 is een nietnucleoside niet-structureel eiwit 5B (NS5B) polymerase remmer. Deze studie bekijkt de effectiviteit en de veiligheid van een combinatietherapie van ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267), ABT-333 met of zonder RBV in de afwezigheid van pegIFN in met HCV genotype 1 geïnfecteerde proefpersonen die eerder behandeld zijn met pegIFN/RBV vergeleken met een placebo-arm.

## **Doel van het onderzoek**

Het primaire doel van deze studie is: het vergelijken van het percentage proefpersonen dat een 12-weken sustained virologic response, SVR12 (HCV RNA beneden de lower limit of quantification (LLOQ) 12 weken na het voltooiën van de behandeling met ABT-450/r/ABT-267 en ABT-333 toegediend met RBV) behaalt met de historische SVR van telaprevir toegediend met pegIFN en RBV en de veiligheid van de DAA combinatie therapie vergeleken met placebo gedurende 12 weken in HCV genotype 1-geïnfecteerd patiënten zonder cirrose.

De secundaire doelen van deze studie zijn: het bepalen van het effect van de DAA combinatie therapie vergeleken met placebo gedurende 12 weken op de normalisatie van ALT en het aantonen van het effect van de DAA combinatie therapie op SVR12 in patiënten met HCV genotype 1a en genotype 1b infectie en op de HCV RNA niveaus tijdens en na de behandeling zoals gemeten door de on-treatment virologisch falen en post-treatment terugval, respectievelijk.

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een fase 3, gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo-gecontroleerd combinatie behandeling studie met ABT-450/r/ABT-267 en ABT-333 met of zonder RBV, maximaal 400 patiënten, behandeld met pegIFN/RBV, met HCV genotype 1, worden geïncludeerd in ongeveer 90 centra wereldwijd.

De patiënten worden in een 3:1 verhouding gerandomiseerd in Arm A en Arm B in de dubbel-blinde behandelperiode.

Arm A ontvangt ABT-450/r /ABT-267 150 mg/100 mg/25 mg eenmaal daags + ABT-333 250 mg tweemaal daags met ribavirine (dosering gebaseerd op gewicht) gedurende 12 weken.

Arm B ont vangt eerst 12 weken placebo, gevolgd door 12 weken behandeling met ABT-450/r /ABT-267 150 mg/100 mg/25 mg eenmaal daags + ABT-333 250 mg tweemaal daags met ribavirine (dosering gebaseerd op gewicht).

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

De studie bestaat uit een screening periode van maximaal 35 dagen, een behandelperiode

van 12 weken (arm A) of 24 weken (arm B) en een follow-up periode van 48 weken. Alle proefpersonen ontvangen studiemedicatie en ribavirine. Na de eerste 12 weken, die dubbel-blind zijn, worden de proefpersonen gedeblind. Alle personen die eerst placebo hebben ontvangen in arm B, krijgen nu 12 weken behandeling met de studiemedicatie en ribavirine. Hierop volgt een follow-up periode van 48 weken.

### **Inschatting van belasting en risico**

De risico's verbonden aan dit onderzoek hangen samen met de mogelijke bijwerkingen van de onderzoeksmiddelen, ritonavir en ribavirine. De patiënten die gedurende 12 weken placebo ontvangen kunnen verschijnselen vertonen van het erger worden van de ziekte. De belasting voor de proefpersoon hangt verder samen met de onderzoekshandelingen, visites en venapuncties. Alle proefpersonen zullen nauwkeurig gemonitord worden op bijwerkingen door ervaren artsen en studiepersoneel.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

AbbVie B.V

Wegalaan 9  
Hoofddorp 2132JD  
NL

### **Wetenschappelijk**

AbbVie B.V

Wegalaan 9  
Hoofddorp 2132JD  
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. Man of vrouw van 18 t/m 70 (ten tijde van screening).
2. Van de proefpersoon moet documentatie zijn dat de proefpersoon behandeld is met pegIFN en RBV en binnen een van de volgende categorieën valt:
  - Null-responders: tenminste 12 weken behandeling met pegINF/RBV voor de behandeling van HCV en een 2 log 10 reductie in HCV RNA is niet behaald op week 12 (week 10-16) of behandeling van minder dan 12 weken met pegIFN/RBV voor de behandeling van HCV en  $< 1$  log 10 reductie in HCV RNA op week 4 (25 dagen); of
  - Partial responders: tenminste 20 weken behandeling met pegINF/RBV voor de behandeling van HCV en een \* 2 log 10 reductie in HCV RNA is behaald op week 12 (week 10-16), maar HCV RNA detecteerbaar aan het einde van de behandeling.
  - Relapsers: tenminste 36 weken behandeling met pegINF/RBV voor de behandeling van HCV en was ondetecteerbaar aan het einde van de behandeling of erna, maar HCV RNA was detecteerbaar binnen 52 weken na het stoppen van de behandeling.Virale loads die het type van eerdere non-response documenteren, moeten verkregen zijn gerelateerd aan de vorige behandeling met pegIFN/RBV. PegIFN/RBV therapie moet ten minste 2 maanden voor screening gestopt zijn.
3. Chronische HCV infectie is gedefinieerd als volgt:
  - Positief voor anti-HCV antilichaam of HCV RNA tenminste 6 maanden voor screening en positief voor HCV RNA en anti-HCV antilichaam tijdens screening; of
  - Positief voor anti-HCV antilichaam en HCV RNA tijdens screening met een leverbiopt passend bij chronische HCV infectie.
4. Lab resultaat tijdens screening van HCV genotype 1-infectie.
5. Volgens lokale standaard, documentatie van het volgende:
  - Lever biopt afgenomen in de afgelopen 24 maanden of tijdens screening, dat de afwezigheid van cirrose aantoont b.v METAVIR score van 3 of lager, Ishak score van 4 of lager; of
  - Fibrotest tijdens screening met score \* 0,72 en APRI \* 2; of
  - FibroScan tijdens screening met score  $< 9.6$  kPa.Proefpersonen waarbij het resultaat van de Fibrotest of Fibroscan niet kwalificerend is, mogen gerandomiseerd worden indien een kwalificerend lever biopt is afgenomen binnen 24 maanden voor of tijdens screening.
6. Proefpersoon heeft een plasma HCV RNA  $> 10.000$  International Units (IU)/ml tijdens screening.

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Recente (binnen 6 maanden voor toediening van studiemedicatie) voorgeschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik dat invloed kan hebben op naleving van het protocol, naar het oordeel van de onderzoeksarts.
2. Positief resultaat voor Hepatitis B surface antigen (HbsAg) of anti-HIV antilichamen (anti-HIV Ab).
3. Voorgeschiedenis van oncontroleerbare hartaanvallen, oncontroleerbare diabetes, gedefinieerd als hemoglobine level > 8.5% tijdens screening, actieve of verdachte maligniteiten of een voorgeschiedenis van een maligniteiten (anders dan basaal cel carcinoom of plaatselijk in situ baarmoederhals-carcinoom.).
4. Huidig of in het verleden klinisch bewijs van cirrose zoals ascites of slokdarm-spataders of een eerder biopt met tekenen van cirrose, b.v Metavir score >3 of Ishak score >4.
5. Screening lab uitslagen die afwijkende waarden vertonen:
  - ALT > 5 ULN
  - AST > 5 ULN
  - Creatinine klaring (volgens Cockcroft-Gault methode) < 60 ml/min
  - Albumine < LLN
  - PT/INR > 1.5. Patienten die bekend zijn met een erfelijke bloed afwijking en INR > 1.5 mogen gerandomiseerd worden na toestemming van de AbbVie Study Designated Physician.
  - Hemoglobine < LLN
  - Bloedplaatjes < 120 000 cellen per mm<sup>3</sup>
  - ANC < 1500 cellen/microliter (< 1200 cellen/microliter voor patienten van Afrikaanse origine die donker zijn)
  - Indirect bilirubine > 1.5 ULN en direct bilirubine > ULN

## Onderzoeksoepzet

### Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

## Deelname

Nederland  
Status: Werving gestopt  
(Verwachte) startdatum: 25-04-2013  
Aantal proefpersonen: 15  
Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: ABT-333  
Generieke naam: ABT-333  
Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: ABT-450/r/ABT-267  
Generieke naam: ABT-450/r/ABT-267  
Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Copegus  
Generieke naam: Ribavirine  
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering  
Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Placebo  
Generieke naam: Placebo

## Ethische beoordeling

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



Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2014
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

<b>Register</b>	<b>ID</b>
EudraCT	EUCTR2012-002035-29-NL
CCMO	NL42305.018.12