Een fase III, gerandomiseerd, gedeeltelijk dubbelblind en placebo-gecontroleerd onderzoek van BI 207127 in combinatie met faldaprevir en ribavirine bij nog niet behandelde hepatitis C genotype 1-patiënten.

Gepubliceerd: 01-11-2012 Laatst bijgewerkt: 25-04-2024

Het doel van dit onderzoek is om te zien hoe effectief en veilig de behandeling van BI207127 met BI201335 (faldaprevir) en ribavirine (Copegus®) zal zijn in hepatitis C patiënten en of er verschil zal zijn tussen een behandeling van 16 of 24 weken....

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40119

Bron
ToetsingOnline

Verkorte titel
Orale behandeling voor hepatitis C patienten

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening
hepatitis, leverontsteking

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Boehringer Ingelheim
Overige ondersteuning: boehringer-ingelheim

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Deleobuvir (BI207127), Faldaprevir (BI201335), Hepatitis C

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel is om te zien hoe effectief en veilig de behandeling van BI207127 met BI201335 (faldaprevir) en ribavirine (Copegus®) zal zijn in hepatitis C patiënten en of er verschil zal zijn tussen een behandeling van 16 of 24 weken.

Secundaire uitkomstmaten

Het secundaire doel is de vergelijking met de effectiviteit (gemeten 12 weken na einde van de behandeling) ten opzichte van de historische data (71% virusvrij) van de huidige standaard behandeling, inclusief patienten met lever cirrose.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De huidige behandeling van hepatitis C bestaat uit een combinatie van drie geneesmiddelen: een protease remmer, pegylated interferon-alfa en ribavirine. Deze behandeling werkt helaas niet even goed bij alle vormen van het hepatitis C-virus en kan vervelende bijwerkingen geven, waardoor een een deel van de hepatitis patienten hiervoor niet in aanmerking komt.

Een combinatie van BI 207127 en faldaprevir zonder pegylated interferon alfa zal mogelijk minder bijwerkingen geven dan een behandeling met pegylated interferon alfa. Daarnaast zal mogelijk ook de behandelingsduur kunnen worden

verkort.

Uit voorgaand onderzoek met de combinatie van BI207127, faldaprevir en ribavirine was bij een vergelijkbare studiepopulatie 82% virusvrij geworden (vergelijkbaar met de huidige standaardbehandeling waar tot 79% van de patienten visrusvrij werd).

Zie ook sectie 1.1 van het protocol.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om te zien hoe effectief en veilig de behandeling van BI207127 met BI201335 (faldaprevir) en ribavirine (Copegus®) zal zijn in hepatitis C patiënten en of er verschil zal zijn tussen een behandeling van 16 of 24 weken. Daarnaast zal een vergelijking worden gedaan met de historische data van de huidige standaard behandeling.

Zie ook sectie 2.1 van het protocol.

Onderzoeksopzet

Het betreft een gerandomiseerd, gedeeltelijk dubbelblind en placebo-gecontroleerd onderzoek van BI 207127 in combinatie met faldaprevir en ribavirine bij nog niet behandelde hepatitis C genotype 1b patiënten.

Er zijn drie behandelgroepen:

1) Een behandeling van BI207127 + faldaprevir + ribavirine gedurende 16 weken, gevolgd door een placebo behandeling van 8 weken.

2) Een behandeling van BI207127 + faldaprevir + ribavirine gedurende 24 weken

3) Een behandeling van BI207127 + faldaprevir + ribavirine gedurende 24 weken

Indien de patient geen leverbeschadiging heeft wordt deze ingedeeld in groep 1 of 2. Het toeval bepaalt in welke behandelingsgroep de patient wordt ingedeeld. De kans dat de patient in groep 1 of 2 terecht komt is voor beide groepen gelijk. Indien de patient een leverbeschadiging (cirrose) heeft wordt deze ingedeeld in groep 3. De patient krijgt dan altijd een behandeling van 24 weken.

Na de behandeling van 24 weken is er een vervolgfase van 12, 24 of 48 weken (afhankelijk van de behandelingsgroep en de reactie op de studiemedicatie SVR12). De patient ontvangt dan geen behandeling voor hepatitis C. De patient wordt gevraagd om regelmatig de onderzoeksarts/behandelend arts te bezoeken om de medische status te bekijken en om na te gaan of de patient volledig genezen is van de hepatitis C infectie of niet.

Indien de behandeling tijdens de eerste 24 weken niet succesvol is, kan de patient een rescue medicatie programma worden aangeboden (bestaande uit Faldaprevir, PEG-interferon en ribavirine gedurende 48 weken. Zie voor verdere details protocol sectie 4.2.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Vanaf randomisatie (bezoek 2) starten de patienten met een orale triple combinatie van BI207127, faldaprevir en ribavirine gedurende 16 tot 24 weken. Indien de behandeling niet succesvol is, kunnen patienten in een rescue medicatie programma instromen, waarin ze tot maximaal 48 weken worden behandeld met faldaprevir, PEG-interferon en ribavirine.

Inschatting van belasting en risico

Uitgaande van een maximale studieduur van ongeveer 1.5 jaar (screening, 24 weken behandeling; 12, 24 of 48 weken follow-up (16 bezoeken) is dit maximaal het volgende:

- Lichamelijk onderzoek - 17 maal
- Inleveren urine - 17 maal
- Bloedafname - 17 maal
- Zwangerschapstest (indien van toepassing): 12 maal en maandelijks thuis (ook partner)
- Bloeddruk en pols - 17 maal
- ECG - 12 maal
- Vragenlijsten - 9 maal
- Hepatitis B en HIV test (1 maal)
- Drugs screening test (1 maal)
- mogelijke bijwerkingen (zie patientinformatiebrief)

Contactpersonen

Publiek

Boehringer Ingelheim

Commeniusstraat 6
Alkmaar 1817 MS
NL

Wetenschappelijk

Boehringer Ingelheim

Commeniusstraat 6
Alkmaar 1817 MS
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. Chronische hepatitis C infectie gediagnosticeerd positief antistoffen voor het hepatitis C virus (HCV) met aanvullend:
a. positief voor HCV antistoffen of ontdekt HCV RNA in de afgelopen zes maanden voorafgaand aan de screening, of
b. lever biopt met aantoonbare chronisch hepatitis infectie, of
c. geschiedenis van verhoogde alaline aminotransferase (ALT) in de afgelopen zes maanden voorafgaand aan de screening, of;2. HCV infectie van virus subtype GT1b, bevestigd door een genotype test tijdens de screening.;3. Geen voorbehandeling, gedefineerd als:
a. geen vorige behandeling met (pegylated) interferon en/of ribavirine
b. geen vorige behandeling met tenminste één dosering van enig ander geneesmiddel of experimenteel antiviraal middel voor de behandeling van HCV.;4. Plasma HCV RNA >- 1000 units/ml tijdens de screening
5. Lever biopt binnen drie jaar of een fibroscan binnen zes maanden voorafgaand aan de randomisatie.
6. Leeftijd 18-75 jaar
7.Vrouwelijke patienten;
a. met gedocumenteerde baarmoederverwijdering, of
b. waarvan de eierstokken zijn verwijderd, of
c. met gedocumenteerd afbinden van de eierstokken
d. die post-menapausaal zijn met de laatste menstruatie ten minste 12 maanden voorafgaande aan de screening, en een negatieve urine zwangerschapstest op dag 1 (visite 2) of
e. vrouwen in vruchtbare leeftijd met een negatieve zwangerschapstest tijdens de screening

en op dag 1 (visite 2), die akkoord gaan met het gebruik van niet hormonale methoden van geboortecontrole vanaf screening tot 7 maanden na de laatste ribavirine dosering. Geen borstvoeding vanaf screening tot 7 maanden na de laatste ribavirine dosering. Acceptabele methoden van anti-conceptie voor vrouwen in dit onderzoek zijn: pessarium met zaaddodende pasta, spiraalje, schildje en condoom.;of
mannelijke patienten:
a. met gedocumenteerde sterilisatie
b. die condoom gebruiken terwijl hun vrouwlijke partners (in vruchtbare leeftijd) een tweede acceptabele anti-conceptie gebruiken. vanaf screening tot 7 maanden na de laatste ribavirine dosering.
c. zonder vrouwelijke partner. Het is de verantwoordelijkheid van de mannelijke patient dat zijn partner niet zwanger is niet zwanger is bij aanvang van dit onderzoek, of zwanger raakt tijdens de behandeling en vervolgfase. Vrouwelijke partners dienen maandelijks een zwangerschapstest ui te voeren, vanaf screening tot 7 maanden na de laatste ribavirine dosering.;8. Een getekend toestemmingsformulier.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. HCV infectie met gemengd genotype, gediagnostiseerd tijdens de screening.
2. HCV subtype 1a, onbekend genotype 1 of gemengd 1b/1a.
3. Bewijs van leverziekte voornamelijk veroorzaakt door andere ziekte dan HCV. (zoals een auto-immuunziekte, primaire lever cirrose, hemochromatosis of Wilson's ziekte)
4. HIV-1 of HIV-2 positief.
5.Hepatitis B infectie
6.Bewijs van gedecompenseerde leverziekte of huidige gedecompenseerde leverziekte (gedefineerd als geschiedenis van ascites, hepatische encephalopatie, bloeding van esophagale varix, of ander bewijs van vorige decompensatie
7.INR >- 1.7
8.Serum albumine < 3.3 g/dl
9.Serum totale bilirubine > 2x de bovenlimiet van de normaalwaarde met een ratio van direct/indirect > 1. Patienten met het Gilbert's syndroom zijn niet uitgesloten.
10. Actieve maligniteit of in de aflopen 5 jaar (behalve goedbehandelde basale cel huidcarcinoma of baarmoedermond carcinoma)
11. Patienten met (voorgeschiedenis) van lichtgevoeligheid of terugkerende huiduitslag
12. Geschiedenis van alcohol misbruik of drugs gebruik (behalve cannabis) in de afgelopen 12 maanden
13.BMI van < 18 of > 35 kg/m2
14. Gebruik van experimentele middellen binnen 28 dagen van de randomisatie, of een gepland gebruik van een experimenteel middel tijdens het onderzoek
15. Bekende overgevoeligheid voor een ingredient van de studiemedicatie
16. Een aandoening die onvoldoende gediagnosticeerd, behandeld, of instabiel is en naar mening van de onderzoeker de patient blootsteld aan risico's, de studie resultaten beinvloed, of de patientdeelname beperkt.
17. Alpha fetoproteine > 100ng/ml tijdens screening: indien > 20ng/ml en -< 100 mg/ml,

patienten kunnen deelnemen indien er geen bewijs van leverkanker is (door een scan bepaald) binnen 6 maanden voorafgaand aan de randomisatie.
18. Huidige of een voorgeschiedenis van een ernstige hartziekte, waaronder instabiele of ongecontroleerde hartziekte (zoals hartfalen, hartaanval, instabiele angina, hartritmestoornissen) in de 12 maanden voorafgaand aan de randomisatie.
19. Indien een behandeling met hematopoitische groeifactor of immunologische behandeling binnen 28 dagen voor randomisatie,
20.Indien een behandeling met melkdistel, glycyrrhizine of Sho-saiko-to binnen 28 dagen voor randomisatie of enig andere medicatie zoals beschreven op de medicatielijst van verboden middelen binnen 28 dagen voor randomisatie, met uitzondering van parentale analgesica die tijdens het afnemen van een leverbiopt zijn gebruikt.;De volgende exclusiecriteria zijn potentiele contra-indicaties voor het gerbuik van PEG-interferon met/zonder ribavirine (zie voor toelichting protocol sectie 3.2);21. Huidige of een voorgeschiedenis van een psychiatrische stoornis (b.v. ernstige depressie, zelfmoordneigingen, schizofrenie, manisch depressief, ernstige ongerustheid, een periode van ongeschiktheid door een psychiatrische stoornis)
22. Abnormale schildklierfunctie die niet effectief onder controle kan worden gehouden met medicatie
23. Een actieve auto-immuunziekte (b.v. Ziekte van Chron, ulcerative colitis, idiopatische (of thrombotische) thrombocytopenische purpura, SLE, auto-immune hematolosiche anemie, scleroderma, ernstige psoriasis).
24.Gebruik van chronische, systemische corticosteroiden (nasale of pulmonale steroiden zijn toegestaan).
25. Geschiedenis of een bewijs van retinopathie of klinisch significante opthalmologische aandoening door b.v. diabetis mellitus of hypertensie. Voor patienten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of diabetis is een gezondheidsverklaring door een oogarts verplicht.
26. Hemoglobine < 11.0 g/dl for vrouwen en < 12.0 g/dl voor mannen
27. Absolute neutrofielen < 1500 cellen/mm3
28. Bloedplaatjes < 90.000/mm3
29. Creatinine klaring -< 50 ml/min
30. Diabetes mellitus met HbA1c > 8.5%
31. Klinisch bewijs van rode bloedcel stoornissen (bv. thalassemia major, sikkelcelanemie, glucose-6-fosfaat deficientie).

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:	06-02-2013
Aantal proefpersonen:	15
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:	niet van toepassing
Generieke naam:	deleobuvir
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	niet van toepassing
Generieke naam:	Faldaprevir
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Pegasys
Generieke naam:	gepegyleerd interferon
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	01-11-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-01-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-01-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-01-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-02-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-02-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-04-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-04-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-07-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-08-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum:	10-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO Datum:	17-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO Datum:	10-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO Datum:	17-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO Datum:	08-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO Datum:	10-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO Datum:	16-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO Datum:	27-05-2014
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	EUCTR2012-003533-41-NL
CCMO	NL42391.018.12