

Effectiviteit van 12 weken boceprevir toegevoegd aan de standaard therapie bestaande uit peginterferon-alpha-2b en ribavirin voor de behandeling van acute HCV genotype 1 in HIV co-geïnfecteerde patienten.

Gepubliceerd: 18-06-2013 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

De werkzaamheid en verdraagzaamheid documenteren van een 12 weken behandeling met boceprevir (Victrelis ®) toegevoegd aan de standaard behandeling met peginterferon alfa-2b (Pegintron ®) SC en ribavirine PO bij HIV-1 positieve patienten met een...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40134

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Nederlandse Acute Hepatitis C in HIV Studie (DAHHS studie)

Aandoening

- Immunodeficiëntiesyndromen
- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

Hepatitis C HIV

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, farmaceutische industrie, Merck Sharp & Dohme (MSD)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute Hepatitis C, Behandeling, HIV, Therapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Aanhoudende virale respons (SVR) 12 weken na het einde van de therapie in de RVR week 4 populatie (RVR4).

SVR op week 12 en RVR in week 4 is gedefinieerd als HCV-RNA lager dan de detectielimiet van de TaqMan 2.0 test (Roche Diagnostics).

Secundaire uitkomstmaten

1. SVR 12 weken na het einde van alle therapie in de hele studiepopulatie (met of zonder RVR in week 4).
2. SVR 12 weken na beëindigen van de therapie bij patiënten met reeds een RVR in week 1.
3. SVR 12 weken na beëindigen van de therapie in patiënten die starten met behandeling $\leq$ 12 weken na de vermoedelijke datum van HCV besmetting versus >12 weken na besmetting
4. Wijzigingen van biomarkers door therapie geïnduceerde virale uitroeiing: Virale sequencing, mutatie-analyse, de analyse van genexpressie, RNA-analyse en

alleen voor Erasmus MC patienten onderzoek naar het functioneren van cellen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sinds 2000 worden in Europa, de Verenigde Staten en Australië uitbraken gerapporteerd van acute HCV onder hiv-positieve mannen die seks hebben met mannen (MSM) maar geen intraveneuze drugs gebruiken(1). Opmerkelijk is hierbij dus dat de meerderheid van HCV-infecties opgelopen werd via permucosale transmissie en niet parenterale risicofactoren. Deze route van transmissie staat in contrast met de zeer lage incidentie van HCV-infecties onder HCV serodiscordante heteroseksuele koppels. In de Zwitserse HIV cohort studie werd een 18-voudige toename van de incidentie van nieuw verworven HCV onder MSM gezien van 0,3 per 100 persoonsjaren in 2008 naar 4.1 in 2011 (6). Hiermee was 2011 voor het eerst de incidentie van acute HCV hoger onder MSM dan onder IV drugsgebruikers.

De meerderheid van acute HCV-infecties onder MSM zijn genotype 1. De meerderheid van de acute HCV genotype 1-infecties bij HIV-positieve patiënten kan worden genezen met 6 maanden therapie met Peginterferon (P) + Ribavirine (R) waarbij genezing (SVR) gezien bereikt wordt bij 75% . Dit contrasteert met de veel lagere genezingskansen (29-46%) bij de behandeling van chronische HCV genotype 1 bij HIV-positieve patiënten die met P + R-behandelid worden gedurende een langere behandelperiode van 12 maanden.

Sinds de komst van boceprevir (Victrelis ®) en telaprevir in 2012 is de behandeling van chronische HCV genotype 1 infecties aanzienlijk verbeterd. Fase III studies van beide geneesmiddelen in HCV mono-geïnfecteerde patiënten toonden een SVR van 67-75%.

De kans op een SVR tijdens P + R-therapie van een acute HCV-infectie bij MSM kan op een betrouwbare wijze worden voorspeld wanneer HCV-RNA niet meer aantoonbaar is 4 weken na de start van de behandeling (snelle virale respons, RVR) met een positief voorspellende waarden boven de 90%. Bij patiënten behandeld met P + R voor chronische HCV, wordt het percentage RVR aanzienlijk verhoogd wanneer een HCV proteaseremmer aan de P+R werd toegevoegd. Zo werd in de fase III studie van telaprevir voor chronische HCV genotype 1-geïnfecteerde patiënten een RVR percentage van 66% gezien met triple therapie en maar 9% met alleen P+R. Ook in de boceprevir fase III studies werd tijdens een behandeling met boceprevir + P+R een veel snellere daling van HCV RNA gezien en dus een hoger percentage RVR. Een exact cijfer kan hierover echter niet gegeven worden omdat boceprevir altijd gegeven wordt na een lead-in fase waarbij de patient eerst 4 weken wordt voorbehandeld met P+R alleen.

Geen van de HCV protease remmers zijn ook onderzocht voor de behandeling van acute HCV infectie. Zoals hierboven vermeld, zorgt bij chronische hepatitis C behandeling de toevoeging van een HCV protease remmer aan P+R voor hogere RVR percentages. Hiermee werd het verkorten van de therapie tot 24 weken mogelijk voor een groot deel van de patienten zonder verlies van effectiviteit.

Ook in patienten met acute HCV-infectie is het hebben van een RVR een betrouwbare voorspeller voor het hebben van een SVR. Daarom veronderstellen we dat ook bij gebruik van boceprevir (Victrelis ®) in combinatie met een P + R voor de behandeling van acute HCV, het aantal patiënten dat binnen de 4 weken na start van de therapie HCV RNA vrij wordt zal toenemen en dat daarmee de behandeling kan worden ingekort tot 12 weken in plaats van 24 weken.

Zeer recent werd deze hypothese bevestigd in een kleine studie (n = 17) waarbij 12 weken telaprevir + P + R werd gegeven aan patienten met acute HCV genotype 1 die werd gepresenteerd op het jaarlijkse HIV congres (CROI maart 2013). Het hoge percentage patienten met een gunstig IL28 polymorfisme samen met de kleine steekproef maakt het moeilijk om definitieve conclusies te trekken. De resultaten zijn echter duidelijk bemoedigend.

De behandeling van chronische HCV bij hiv-geïnfekteerde patiënten met P + R + boceprevir (Victrelis ®) wordt gegeven gedurende 48 weken. Deze behandeling gaat gepaard met niet-triviale bijwerkingen (anemie, dysgeusie, huiduitslag, vermoeidheid, depressie) die toenemen met een toegenomen duur van de behandeling en vaak leiden tot vroegtijdige stopzetting van de behandeling. Een kortere duur van de therapie zou dan ook een grote stap voorwaarts zijn als deze even effectief is als een langer behandeling. Daarom zal deze studie bestuderen hoeveel patienten met acute HCV genotype 1 en een RVR na 4 weken therapie met boceprevir + P+ R er genezen (SVR bereiken) wanneer ze 12-week behandeld worden met deze triple therapie.

Doel van het onderzoek

De werkzaamheid en verdraagzaamheid documenteren van een 12 weken behandeling met boceprevir (Victrelis ®) toegevoegd aan de standaard behandeling met peginterferon alfa-2b (Pegintron ®) SC en ribavirine PO bij HIV-1 positieve patienten met een acute HCV genotype 1-infectie die na 4 weken behandeling met deze triple therapie HCV RNA vrij waren.

Onderzoeksopzet

Prospectieve open-label proof of concept klinische studie waarin 60 acute HCV genotype 1 patiënten die gekend zijn met HIV gedurende 12 weken met boceprevir (Victrelis ®) P + R behandeld zullen worden. Deze behandeling wordt uiterlijk 26 weken na vermoedelijke dag van infectie gestart. Therapie gestart uiterlijk 26 weken na de vermoedelijke dag van HCV-infectie.

Het vaststellen van een RVR na 4 weken P + R lead-in therapie voorafgaand aan boceprevir kan nuttig zijn bij patiënten behandeld voor chronische HCV. Dit is echter niet het geval wanneer patiënten met acute HCV behandeld worden omdat al 85% van hen een RVR na 4 weken heeft wanneer ze behandeld worden met P + R therapie alleen. Daarom werd een P+R lead-in fase niet opgenomen in dit protocol. Bovendien is het de bedoeling om de effectiviteit van een kortere behandeling van 12 weken (in plaats van 24 weken met de huidige standaard behandeling met P+R voor acute HCV) te bestuderen. Bovendien lijkt het risico van virale doorbraak of resistentie ontwikkeling tegen boceprevir (Victrelis ®) niet hoger wanneer deze behandeling niet wordt voorafgegaan door een lead-in fase zoals bleek uit de sprint-1 studie.

Patiënten met een volledige RVR (HCV-RNA niet detecteerbaar) na 28 dagen triple therapie zullen verder mogen gaan met boceprevir (Victrelis ®) van dag 29 tot 84 en stoppen deze behandeling dan op dag 84.

Patiënten zonder RVR maar met minimaal een 2log daling in HCV RNA zullen doorgaan met boceprevir P+R als er op dag 42 of 56 een negatief HCV RNA is. Als er op dag 56 geen negatief HCV RNA is zal de behandeling met boceprevir P+R voortgezet worden tot maximaal week 24.

Patienten zonder 2log HCV RNA daling op week 4 zullen stoppen met de behandeling. Patienten die tijdens behandeling een stijging in het HCV RNA hebben, zullen direct stoppen met de behandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

behandeling met boceprevir, peginterferon en ribavirin

Inschatting van belasting en risico

belasting: 3 extra bezoeken aan polikliniek, alleen voor Erasmus MC patienten extra bloedafnames van totaal 120 ml.

Risico:

Risico's van een behandeling met boceprevir, peginterferon en ribavirin therapie
Risico's van aanpassen van HAART (nodig om interacties met studiemedicatie te voorkomen)

Voordelen: Mogelijk een kortere behandeling voor acute hepatitis C (3 ipv 6 maanden) en daarom mogelijk minder bijwerkingen.
Nieuwe inzichten in de pathofysiologie van Acute HCV.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's-Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's-Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE
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. Gedocumenteerde recente HCV genotype 1 infectie.
2. Voornemen om standaard therapie voor Hepatitis C te starten voor een duur van 24 weken.
3. HCV RNA plasma virale load tijdens screening >1000 IU/ml.
4. Het gebruik van HIV medicatie ten tijde van de baseline visite

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Het gebruik van co-medicatie welke niet toegestaan is en waar niet mee gestopt kan worden, of vervangen door andere co-medicatie.
2. Contraindicatie voor het gebruik van de volledige dosis peginterferon alfa-2b of ribavirin.
3. Historie van levercirrose of >F1 fibrose via fibroscan.
4. HAART gestart <4 weken voor de baseline visite.
5. Onvermogen om te starten met een HAART behandeling welke bestaat uit 2 nucleoside/tide reverse transcriptase remmers + Raltegravir (Isentress®) 400mg BID of atazanavir (Reyataz®) 300mg QD + ritonavir (Norvir®) 100mg QD.
6. Patiënt waarbij virologisch falen met HAART in het verleden heeft plaatsgevonden.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-08-2013
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Victrelis
Generieke naam:	boceprevir
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-06-2013

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-07-2013

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-11-2013

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-11-2013

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-06-2014

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-06-2014

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-01-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-01-2015
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	ID
EudraCT	EUCTR2013-002004-14-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01912495
CCMO	NL44825.078.13