

# Een open-label, fase-2b-studie naar 200 mg of 400 mg sofosbuvir+RBV gedurende 24 weken bij met HCV-genotype 1 of 3 geïnfekteerde proefpersonen met nierinsufficiëntie

Gepubliceerd: 20-01-2014 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

(Protocol Am2 dd. 20-Feb-14, p17/93) De primaire doelstellingen van deze studie zijn:-Het evalueren van de veiligheid van sofosbuvir (SOF) 200mg of 400mg + ribavirine ( RBV) behandeling gedurende 24 weken, beoordeeld door het evalueren van de...

|                             |                              |
|-----------------------------|------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO              |
| <b>Status</b>               | Zal niet starten             |
| <b>Type aandoening</b>      | Lever- en galwegaandoeningen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek        |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON40565

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

GS-US-334-0154

### Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen

### Synoniemen aandoening

Chronische hepatitis C virus infectie, Hepatitis C

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Gilead Sciences

**Overige ondersteuning:** By Gilead Sciences;Inc.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** GS-US-334-0154, HCV, Sofosbuvir

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

(Protocol Am2 dd. 20-Feb-2014, p51/93)

De primaire eindpunten voor de veiligheid bevatten opgetreden AEs, labo, 12-lead EKG en abnormale vitale functies.

De primaire PK eindpunten zijn de parameters AUCtau, Cmax en Ctau voor analyten SOF, zijn metabolieten en RBV, indien van toepassing.

Het primaire werkzaamheids eindpunt is SVR12 (HCV RNA > LLOQ 12 weken na het staken van de behandeling).

### Secundaire uitkomstmaten

(Protocol Am2 dd. 20-Feb-2014, p52/93)

De secundaire PK eindpunten zijn de parameters AUClast, Clast, Tmax, Tlast, \*z, en t1/2 voor analieten van SOF, zijn metabolieten en RBV, indien van toepassing.

De secundaire werkzaamheids eindpunten bevatten het aandeel aan patiënten met SVR4 en SVR24, het aandeel aan patiënten met virologisch falen, waaronder virologische doorbraak en hervallen.

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

(Protocol Am2 dd. 05-Sep-13, p13/93)

Hepatitis C virus (HCV) is verantwoordelijk voor een groot aandeel in de wereldwijde populatie van chronische leverziekte en maakt 70% uit van alle gevallen van chronische hepatitis in de geïndustrialiseerde landen. De wereldwijde prevalentie van chronische hepatitis C wordt geschat op een gemiddelde van 3%. Het wereldwijd meest voorkomende genotype is genotype 1, gevolgd door genotype 2 en 3. Hoewel er bewijs is dat wereldwijd het voorkomen van virale infectie afneemt, toch stijgt de prevalentie van leverziekten veroorzaakt door HCV, voornamelijk door het tijdsinterval tussen de eerste symptomen van de infectie en de klinische manifestatie van leverziekte. De prevalentie van chronische HCV is significant hoger bij patiënten met chronisch nierfalen. HCV op zich is geassocieerd met verminderde nierwerking. Behandeling van deze patiënten is daarom aangewezen, maar is vaak bemoeilijkt door de substantiële toename in hematologische toxiciteit geassocieerd bij het gebruik van ribavirine in een het geval van lage creatinine klaring. De standaardbehandeling voor genotype 1 HCV infectie bestaat uit 24-48 weken van HCV protease inhibitor in combinatie met een gepegyleerd interferon (PEG) + ribavirine. De aangewezen eerstelijnsbehandeling voor patiënten met genotype 2 of genotype 3 chronische hepatitis C is PEG+RBV gedurende 24 weken. Er is weinig data omtrent de ideale behandelingsregime voor patiënten met ernstige nierziekte (bv. Cr klaring <30ml/min) of nierziekte in het laatste fase op onderhoudende hemodialyse. Interferon monotherapie gedurende 48 weken dat een SVR geeft van ongeveer 40% in klinisch onderzoek wordt vaak beschouwd als de aangewezen behandeling. Door de bijwerkingen en de lange duur van de huidige behandeling, is er een grote behoefte aan een korte, simpele en interferonvrije behandeling, voornamelijk voor patiënten die vatbaar zijn voor geneesmiddel toxiciteit, zoals patiënten met nierinsufficiëntie.

## Doel van het onderzoek

(Protocol Am2 dd. 20-Feb-14, p17/93)

De primaire doelstellingen van deze studie zijn:

- Het evalueren van de veiligheid van sofosbuvir (SOF) 200mg of 400mg + ribavirine (RBV) behandeling gedurende 24 weken, beoordeeld door het evalueren van de cumulatieve gegevens over veiligheid in elke behandelingstak.
- Het evalueren van de veiligheid van sofosbuvir (SOF) 200mg of 400mg + ribavirine (RBV) behandeling gedurende 24 weken in verhouding met patiënten met nierinsufficiëntie, die een aanhoudende virale reactie vertonen 12 weken na het staken van de behandeling (SVR12) in elke arm

-Het evalueren van de steady state farmacokinetiek van SOF and zijn metabolieten na dosering van SOF 300mg of 400mg in patiënten met nierinsufficiëntie.

De secundaire doelstellingen van deze studie zijn:

- het evalueren van het aandeel van de patiënten met nierinsufficiëntie die SVR bereiken op 4 en 24 weken na het staken van de behandeling (SVR4 enSVR24)
- het evalueren van de kinetika van HCV RNA plasma gedurende en na het staken van de behandeling
- het evalueren van de ontstaan van virale resistentie tegen SOF gedurende en na het staken van de behandeling.

De verkennende doelstelling van deze studie is

- het identificeren of valideren van genetische markers die het natuurlijke verloop van de ziekte voorspellen, reactie voorspellen van de behandeling en/of verdraagbaarheid van medische behandeling gedurende het genetische ontdekkingsonderzoek (bv. Farmacogenomics), in patiënten die hiervoor een apart en specifieke toestemmingen hebben gegeven.

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een multicenter, open-label onderzoek die de veiligheid, overdraagbaarheid en antivirale werkzaamheid evalueert van SOF met RBV in chronische nierinsufficiëntie en HCV geïnfecteerde patiënten met genotype 1 of 3 HCV infectie, inclusief deze met gecompenseerde cirrose.

Deze studie bestaat uit 2 delen:

In deel 1 zullen 20 patiënten deelnemen met ernstige nierinsufficiëntie

- 10 patiënten zullen SOF 200mg QD + RBV 200MG QD gedurende 24 weken krijgen.
- Gevolgd door een veiligheidsevaluatie, werkzaamheid en PK data gedurende de nabehandeling week 4 van de deel 1 SOF 200mg groep. 10 additionele patiënten zullen SOF 400mg QD+RBV 200mg QD gedurende 24 weken ontvangen

In deel 2 zullen ongeveer 20 patiënten op dialyse deelnemen, gevolgd door een evaluatie van de veiligheid, werkzaamheid en PK data doorheen de nabehandeling van week 4 van deel 1 SOF 400mg groep.

- 10 patiënten zullen SOF 200mg QD+RBV 200mg QD ontvangen gedurende 24 weken
- Gevolgd door een evaluatie van de veiligheid, werkzaamheid en PK tijdens de nabehandeling week 4 van deel 2 SOP 200mg groep 1.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

(Protocol Am2 dd. 20-Feb-2014, p18/93) In deel 1, volgend op de screening procedures en beoordelingen van dag , patiënten die in aanmerking komen zullen ofwel SOF 200mg of 400mg QD + RBV 200mg QD gedurende 24 weken ontvangen. In deel 2, In Part 1, following

screening procedures and Day 1 assessments, eligible subjects will receive either SOF 200 mg or 400 mg QD + RBV 200 mg QD for 24 weeks.

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

LAST (zoals in E4):

Maximale studieduur: ong. 1 jaar, 16 bezoeken, duur: 0.5-3h

15x lichamelijk onderzoek (vitale functies, bloeddruk, hartslag, temperatuur, grootte en gewicht enkel bij screening)

11x 12-lead EKG

11x serum zwangerschapstest

3x echocardiogram

33x bloedtest, met een totaal van 546ml bloed

VOORDEEL (zoals in E1a)

Het potentiële voordeel van een succesvolle behandeling van HCV in deze patiënten is aanzienlijk. Slechts enkele patiënten met ernstig nierinsufficiëntie kunnen een combinatie behandeling van PEG+RBV verdragen, door hun ingrijpende anemie. SDV snelheden bij interferon monotherapie gedurende 48 weken tegediend, is lager dan 50%. Interferonvrije behandeling gedurende 24 weken kon aanzienlijke verbeteringen in veiligheid, verdraagzaamheid en werkzaamheid aantonen in individuen met chronische HCV infectie en nierziekte in de finale fase

Alsook: Protocol Am2 dd. 20-Feb-2014, p16/93, risico/voordeel-verhouding  
Tot op vandaag is er geen veiligheidssignaal geïdentificeerd dat toe te wijzen is aan SOF wanneer deze wordt toegediend in een combinatietherapie. Verder verergert SOF niet de toxiciteit die geassocieerd is met RBV, waarvan de belangrijkste hemolytische anemie is. Klinische data over SOF bij ernstige nierinsufficiëntie en bij patiënten met naar aan hemodialyse, is beperkt tot een studie met een enkele toediening in niet-HCV geïnfecteerde patiënten. Er werden geen specifieke veiligheid signalen geïdentificeerd. Deze studie is ontworpen om de veiligheid en de werkzaamheid van de therapeutische behandeling van SOF+RBV te beoordelen in een kleine patiëntengroep met ernstige nierinsufficiëntie. Het tweedelige stapsgewijs ontwerp staat toe om een volledige evaluatie te maken van de risico/voordeel-verhouding van beide dosissen en behandelingstakken in patiënten met Cr klaring < 30ml/min alvorens over te gaan naar de cohorte aan patiënten op dialyse die een hoger voorspelde hogere blootstelling aan SOP en GS hebben.

## **Contactpersonen**

## Publiek

Gilead Sciences

Lakeside Drive 333  
Foster City CA, 94404  
US

## Wetenschappelijk

Gilead Sciences

Lakeside Drive 333  
Foster City CA, 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)

(Protocol Am2 dd. 20-Feb-13, p21/93)

- 1) Bereid en in staat om schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven
- 2) Vrouw of man met een minimale leeftijd van 18 jaar of ouder
- 3) Chronische HCV infectie
- 4) infectie met HCV GT 1 of 3, zoals bepaald in de screening
- 5) Patiënten moeten de volgende labparamaters hebben bij de screening;  
HCV RNA \* 104 IU/mL; ALT \* 10 de bovenlimiet van de normaal (ULN); AST \* 10x ULN;  
Hemoglobine \* 9 g/dL; Albumin \* 3,0 g/dL; Direct bilirubin \* 1,5x ULN; HbA1c \* 10%; Creatinine clearance (CLcr) \* 30 mL/min\* (zie protocol p22/93)
- 6) INR \* 1,5x ULN, tenzij de patiënt gekende hemofilie heeft en stabiel is op aan anti-coagulant regime de invloed heeft op INR

- 7) Een negatieve serum zwangerschapstest voor vruchtbare vrouwen
- 8) vruchtbare mannen en vrouwen moeten toestemmen met in het protocol bepaalde specifieke methoden van anticonceptie
- 9) lacterende vrouwen moeten toestemmen om de het geven van borstvoeding te onderbreken voor de toediening van de studiemedicatie
- 10) Patiënten moeten naar inziens van de onderzoeksarts over het algemeen in een goede gezondheid verkeren
- 11) Patiënten moeten kunnen voldoen aan de voorschriften omtrent de dosering van de studiemedicatie en in staat zijn de het studieschema en -onderzoeken te vervolledigen.

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

(Protocol Am2 dd. 20-Feb-13, p23/93)

- 1) BMI < 18
- 2) Eerder blootstelling aan een antiviraal middel dat direct inwerkt op het HCV NS5B polymerase
- 3) Eerder uitblijvende reactie op PEG+RBV therapie
- 4) man met een zwangere vrouwelijke partner
- 5) chronische leverziekte door een non-HCV oorzaak
- 6) infectie met hepatitis B virus of humaan immunodeficiëntie virus (HIV)
- 7) onstabiele geestesgesteldheid
- 8) significante cardiale aandoening inclusief of resulterend in:
  - a) Cardiomyopathie
  - b) Linker ventrikel ejectie fractie < 50%
  - c) Ziekenhuisopname voor hartinfarct, hartfalen binnen 1 jaar na Screening
  - d) Pulmonaire hypertensie binnen 1 jaar na Screening
- 9) klinisch significante abnormaliteit op het EKG bij screening, inclusief een QTcF >500 msec, of  
>450 msec in patiënten die concomitant methadone gebruiken.
- 10) voorgeschiedenis van klinisch significante hemoglobinopathie
- 11) voorgeschiedenis van porfyria
- 12) maligne in de laatste 5 jaar voorafgaand aan de screening
- 13) chronisch gebruik van systemisch toegediende immunosuppressoren
- 14) klinisch relevant drugs of alcohol misbruik in de laatste 12 maanden voorafgaand aan de screening
- 15) Lopende of voorgeschiedenis van klinische leverdecompensatie

## **Onderzoeksoepzet**

## Opzet

|                 |                         |
|-----------------|-------------------------|
| Fase onderzoek: | 2                       |
| Type:           | Interventie onderzoek   |
| Blinding:       | Open / niet geblindeerd |
| Controle:       | Geen controle groep     |
| Doel:           | Behandeling / therapie  |

## Deelname

|                       |                      |
|-----------------------|----------------------|
| Nederland             |                      |
| Status:               | Zal niet starten     |
| Aantal proefpersonen: | 3                    |
| Type:                 | Verwachte startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Ribavirine                                             |
| Generieke naam: | Ribavirine                                             |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Sofosbuvir                                             |
| Generieke naam: | Sofosbuvir                                             |

## Ethische beoordeling

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 20-01-2014         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 03-04-2014         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 14-05-2014         |

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 10-06-2014         |
| 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            | EUCTR2013-002897-30-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT01958281            |
| CCMO               | NL46963.018.13         |