

Een klinisch fase II/III-onderzoek ter bestudering van de werkzaamheid en veiligheid van het combinatietherapie van MK-5172 en MK-8742 bij proefpersonen met chronische hepatitis C-virusinfectie met gevorderde cirrose en Child-Pugh (CP)-B-leverinsufficiëntie.

Gepubliceerd: 01-12-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

De primaire doelstellingen zijn:(1) Het evalueren van de werkzaamheid van MK-5172 in combinatie met MK-8742 aan de hand van het percentage proefpersonen met SVR12 (aanhoudende virologische respons op 12 weken na voltooiing van alle...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Virale infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41892

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK5172-059

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

Chronische hepatitis C

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)
Overige ondersteuning: industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cirrose, Hepatitis C, leverinsufficiëntie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire maatstaf voor werkzaamheid in dit onderzoek is het plasma-HCV-RNA-niveau. gebaseerd op SVR12 (aanhoudende virologische respons op 12 weken na voltooiing van alle onderzoeksbehandelingen)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire evaluaties van de werkzaamheid zijn gebaseerd op SVR4 (aanhoudende virologische respons op 4 weken na voltooiing van alle onderzoeksbehandelingen), HCV- RNA-metingen in week 2, week 4 en aan het einde van de behandeling (week 12)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Elk jaar worden er wereldwijd 3-4 miljoen mensen met HCV geïnfecteerd [1], en bij ongeveer 80% van hen heeft de infectie een chronisch beloop [2]. Geschat wordt dat 130-170 miljoen mensen, ofwel 2-3% van de wereldbevolking, chronisch geïnfecteerd is met HCV [3]. Bij chronisch geïnfecteerde personen ontwikkelen zich in de loop van enkele tot tientallen jaren langdurige complicaties, zoals levercirrose, eindstadium leverziekte en hepatocellulair carcinoom (HCC) [4]. Jaarlijks overlijden er meer dan 350.000 mensen aan HCV-gerelateerde leverziekten [1].

Het doel van therapie voor chronische HCV-infectie is eliminatie van het virus, doorgaans gemeten als een aanhoudende virologische respons (sustained virological response - SVR). Tot 2011 was de standaardbehandeling voor chronische HCV-infectie, ongeacht het genotype, gepegyleerd interferon (peg-IFN) plus ribavirine (RBV) (PR) dat gedurende 48 weken (HCV-GT1, -GT4, -GT5 en -GT6) of 24 weken (HCV-GT2 en -GT3) werd toegediend. Bij patiënten met GT1 leidde PR-behandeling tot SVR-percentages van 40%-50%, en bij patiënten met GT2- of GT3-infectie tot SVR-percentages van 80% of hoger [7].

Cirrotische proefpersonen met CHC vormen een groep voor wie behandeling een hoge prioriteit heeft, aangezien ze een hoger risico lopen op levergerelateerde complicaties dan niet-cirrotische personen. Een succesvolle eliminatie van HCV bij cirrotische patiënten is geassocieerd met verbeterde uitkomsten. In het grote HALT-C-onderzoek hadden proefpersonen met gevorderde fibrose die met antivirale behandeling SVR bereikten, verlaagde percentages leverdecompensatie en levergerelateerde mortaliteit, en een verhoogde overleving [22]. De huidige standaardbehandeling voor patiënten met HCV-G1-infectie is een direct werkend antiviraal middel + PR. Op interferon gebaseerde therapieën worden echter niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met gedecompenseerde cirrose (kenmerkend gedefinieerd aan de hand van een Child-Pugh-score > 7), als gevolg van slechte verdraagbaarheid, onaanvaardbaar hoge niveaus van complicaties en een lage werkzaamheid. Er is dus een duidelijke medische behoefte aan verbeterde, interferonvrije antivirale therapieën voor patiënten met CHC met matige leverinsufficiëntie (HI), van wie de meesten gedecompenseerde cirrose hebben. In dit onderzoek zal de veiligheid en werkzaamheid van een geheel orale combinatie van MK-5172 + MK-8742 bij dergelijke proefpersonen worden bestudeerd.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstellingen zijn:

(1) Het evalueren van de werkzaamheid van MK-5172 in combinatie met MK-8742 aan de hand van het percentage proefpersonen met SVR12 (aanhoudende virologische respons op 12 weken na voltooiing van alle onderzoeksbehandelingen), gedefinieerd als HCV-RNA < LLoQ (hetzij TD[u], hetzij TND) op 12 weken na voltooiing van alle onderzoeksbehandelingen.

(2) Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van MK-5172 in combinatie met MK-8742.

De secundaire doelstellingen zijn:

(1) Het evalueren van de werkzaamheid van MK-5172 in combinatie met MK-8742 aan de hand van de gemiddelde verbetering in de MELD-score vanaf baseline (dag 1) tot follow-upweek 12 bij proefpersonen die de in deel C gebruikte dosis MK-5172 krijgen.

(2) Het evalueren van de werkzaamheid van MK-5172 in combinatie met MK-8742 aan de hand van het percentage proefpersonen dat de in deel C gebruikte dosis MK-5172 krijgt dat het volgende bereikt:

- SVR4 (aanhoudende virologische respons op 4 weken na voltooiing van alle onderzoeksbehandelingen), gedefinieerd als HCV-RNA < 25 IE/ml (hetzij TD(u), hetzij TND) op 4 weken na voltooiing van alle onderzoeksbehandelingen.
- SVR24 (aanhoudende virologische respons op 24 weken na voltooiing van alle onderzoeksbehandelingen), gedefinieerd als HCV-RNA < 25 IE/ml (hetzij TD(u), hetzij TND) op 24 weken na voltooiing van alle onderzoeksbehandelingen.

(3) Het evalueren van de werkzaamheid van MK-5172 in combinatie met MK-8742 aan de hand van het percentage proefpersonen met CP-B dat de in deel C gebruikte dosis MK-5172 krijgt dat niet-detecteerbaar (TND) HCV-RNA en HCV-RNA < LLoQ in week 2, 4 en 12 bereikt.

Onderzoeksopzet

Dit is een niet-gerandomiseerd, historisch gecontroleerd, multicentrisch, open-label fase 2/3-onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patienten ontvangen eenmaal daags een combinatie van MK5172 (50mg) / MK8742(50mg) OF MK5172 (100mg) / MK8742(50mg). De hoeveelheid MK5172 is afhankelijk van de uitkomst van deel A en B van dit onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

• Bloed afnemen: het afnemen van bloed uit de arm kan pijn, een blauwe plek, licht gevoel in het hoofd en, in zeldzame gevallen, een infectie veroorzaken. • Electrocardiogram (ecg): het plaatsen en verwijderen van de ecg-draden op de huid kan kleine ongemakken veroorzaken. • Leverbiopsie: . Het meest voorkomende risico van een percutane leverbiopsie is pijn bij de biopsieplaats. Dit is het geval bij ongeveer 20 procent van de patiënten. Het risico van overmatig bloeden - hemorragie genoemd - is ongeveer 1 op 500 tot 1 op 1000. Het risico van overlijden is ongeveer 1 op 10.000 tot 1 op 12.000. Als er een hemorragie optreedt, kan een zogenaamde embolisatieprocedure worden uitgevoerd, ondersteund door een röntgenprocedure voor het zichtbaar maken van de bloedvaten (angiografie genoemd), om de bloeding te stoppen. In sommige gevallen is een bloedtransfusie noodzakelijk. Ook kan chirurgisch worden ingegrepen om een hemorragie te stoppen. De overige risico*s zijn onder meer het aanprikken van andere inwendige organen, infectie en *seeding* • FibroTest/FibroSure:De grootste risico*s van bloedtesten zijn blauwe plekken en wat pijn rond het aanprikpunt van de naald. • FibroScan: Meestal is er bij deze procedure geen sprake van pijn of ongemak.

Contactpersonen

Publiek

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39
Haarlem 2031 BN
NL

Wetenschappelijk

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39
Haarlem 2031 BN
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. ≥ 18 jaar oud zijn op de dag dat hij/zij het informatie- en toestemmingsformulier ondertekent.;
2. HCV-RNA (≥ 10.000 IE/ml in perifeer bloed) op het moment van screening hebben.;
3. documentatie van chronische HCV-GT1-infectie hebben (proefpersonen in deel C mogen GT4- of GT6-infectie hebben), zonder aanwijzingen voor niet-typeerbare infectie of infectie met gemengd genotype:
 - Positief voor anti-HCV-antilichaam, HCV-RNA of een van de bovenstaande HCV-genotypen op ten minste 6 maanden vóór de screening, of

- Positief voor anti-HCV-antilichaam of HCV-RNA op het moment van de screening met een leverbiopsie die overeenkomt met chronische HCV-infectie (of een voorafgaand aan de opname uitgevoerde leverbiopsie met aanwijzingen voor CHC, zoals de aanwezigheid van fibrose);4. aanwijzingen voor levercirrose hebben met een score op de Child-Pugh-schaal van 7 tot 9 (matige leverinsufficiëntie) ten tijde van de screening, en mag niet worden verwacht dat hij/zij binnen de komende 36 weken een levertransplantatie zal krijgen (voor groep 1 in deel A, groep 3 in deel B en groep 4 in deel C):

5. (als de persoon tot voortplanting in staat is), ermee akkoord gaan om geen geslachtsgemeenschap te hebben of 2 acceptabele anticonceptiemethoden te gebruiken (of door de partner te laten gebruiken) vanaf ten minste 2 weken vóór dag 1 tot ten minste 6 maanden na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel, of eventueel langer om aan lokale regelgeving te voldoen.;6. de onderzoeksprocedures, de andere beschikbare behandelingen en de risico's die samenhangen met het onderzoek begrijpen, en vrijwillig akkoord gaan met deelname aan het onderzoek door het informatie- en toestemmingsformulier te ondertekenen.;7. schriftelijk geïnformeerde toestemming voor het onderzoek geven. De proefpersoon kan ook toestemming geven voor toekomstig biomedisch onderzoek. De proefpersoon mag echter deelnemen aan het hoofdonderzoek zonder deel te nemen aan toekomstig biomedisch onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. te jong is om wettelijke toestemming te geven, geestelijk of wettelijk niet in staat is om toestemming te geven, aanzienlijke emotionele problemen heeft bij het screeningsbezoek voorafgaand aan het onderzoek, of deze waarschijnlijk zal krijgen in de loop van het onderzoek, of bekend is met een klinisch significante psychiatrische stoornis die volgens de onderzoeker waarschijnlijk niet goed te combineren valt met de onderzoeksprocedures. ;2. ook geïnfecteerd is met hepatitis B-virus (bv. positief voor HBsAg) of hiv.;3. in het verleden direct werkende antivirale therapie voor HCV heeft gekregen.;4. een maligniteit heeft gehad in de 5 jaren vóór ondertekening van het toestemmingsformulier, met uitzondering van adequaat behandelde basaalcel- of plaveiselcelhuidkanker of in situ baarmoederhalskanker of carcinoma in situ; of wordt onderzocht op een andere actieve of vermoedelijke maligniteit. ;5. cirrose heeft, en beeldvormingsonderzoek van de lever in de 4 weken voorafgaand aan de screening aanwijzingen laat zien voor hepatocellulair carcinoom (HCC), of als hij/zij wordt onderzocht op HCC.

Opmerking: Als er in de 4 weken vóór de screening geen leverscan is gemaakt, moet dit tijdens de screening alsnog gebeuren.;6. in de 2 weken vóór dag 1 een of meer van de verboden geneesmiddelen die staan vermeld in paragraaf 5 van dit protocol gebruikt of van plan is te gebruiken, of kruidenmiddelen gebruikt, waaronder, maar niet beperkt tot, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*). Alleen silymarine (mariadistel, *Silybum marianum*) is tijdens het onderzoek toegestaan.;7. deelneemt aan of heeft deelgenomen aan een onderzoek met een onderzoeksgeneesmiddel in de 30 dagen voorafgaand aan ondertekening van het geïnformeerde toestemmingsformulier, of aan een dergelijk onderzoek zal deelnemen in de loop van dit onderzoek. ;8. in de 12 maanden voorafgaand aan de screening

een klinisch relevant drugs- of alcoholmisbruik heeft.;9. een vrouw is die zwanger is of borstvoeding geeft, of verwacht zwanger te worden of eicellen te doneren in de periode van ten minste 2 weken vóór dag 1 tot het einde van de onderzoeksbehandeling of langer als dat nodig is om te voldoen aan lokale regelgeving, of een mannelijke proefpersoon is die verwacht sperma te doneren in de periode van ten minste 2 weken vóór dag 1 tot het einde van de onderzoeksbehandeling of langer als dat nodig is om te voldoen aan lokale regelgeving.;10. een of meer van de volgende aandoeningen heeft:

- orgaantransplantaten (inclusief hematopoëtische stamceltransplantaten) met uitzondering van cornea en haar;
- slechte veneuze toegang die de voor dit onderzoek noodzakelijke routinematige afname van perifeer bloed verhindert;
- maagchirurgie (bv. maagverkleining of een bypass-operatie) of een malabsorptiestoornis (bv. coeliakie) in de medische voorgeschiedenis;
- elke medische aandoening waarvoor langdurige systemische toediening van corticosteroïden (waarschijnlijk) nodig is tijdens deelname aan het onderzoek.;11. een aandoening of afwijkende laboratoriumuitslag voorafgaand aan het onderzoek, of een voorgeschiedenis van een ziekte heeft die volgens de onderzoeker de resultaten van het onderzoek zouden kunnen verstoren of die de toediening van de onderzoeksgeneesmiddelen voor de proefpersoon extra riskant maken.;12. tijdens de screeningsperiode een levensbedreigende SAE (*serious adverse event* - ernstige bijwerking) heeft gehad.;13. aanwijzingen voor of een voorgeschiedenis van chronische hepatitis heeft die niet is veroorzaakt door HCV, inclusief, maar niet beperkt tot, NASH (niet-alcoholische steatohepatitis), geneesmiddelgeïnduceerde hepatitis en auto-immuunhepatitis.

Onderzoeksopzet

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:	4
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-12-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-02-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2014-000672-25-NL
CCMO	NL51355.028.14