

Grazoprevir (MK-5172) + Elbasvir (MK-8742) voor de behandeling van ACUTE hepatitis C genotype 1/4. De Dutch Acute HCV in HIV Study (DAHHS-2)

Gepubliceerd: 20-10-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Het doel van dit onderzoek is de effectiviteit van een verkorte therapie van 8 weken met grazoprevir en elbasvir aan te tonen in patiënten met een acute HCV genotype 1 of 4 infectie.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43933

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DAHHS 2

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen
- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

acute hepatitis c

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Merck

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute Hepatitis C, behandeling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

sustained viral respons(SVR), 12 weken na behandeling in alle patienten die gestart zijn met studie medicatie (ITT)

Secundaire uitkomstmaten

1. SVR12 in alle genotype 1 geïnfecteerde patienten in de patienten die gestart zijn met medicatie en geen SVR12 hebben op basis van virologisch falen. (mITT)
2. SVR12 in genotype 4 geïnfecteerde patienten (ITT and mITT)
3. SVR12 in alle geïnclurdeerde patienten included (mITT)
4. SVR12 in RVR2 and RVR4 (mITT)
5. SVR12 in alle patienten op basis van het IL28 genotype (*)
6. SVR24 (mITT and ITT)(%)
7. kosten effectiviteit van de behandelin in de acute fase van infectie in vergelijking met behandelin 12 maanden later voor chronische HCV of behandeling ten tijde van een bepaalde mate van lever fibrose.
8. SVR12 bij patiënten met deze NS5A polymorfismen (op positie 28/30/31 of 93) vergeleken met de SVR12 bij patiënten zonder deze polymorfismen

(*) de reden om het IL28 toch te bepalen, ondanks dat dit alleen een predictor

blijkt te zijn bij interferon behandelingen, is omdat het IL28 toch het SVR percentage zou kunnen beïnvloeden. Dit gezien patiënten met een bepaald IL28 ook makkelijker spontaan klaren

(%) Aangezien de waarde van SVR12 alleen bewezen is bij chronische HCV, maar wel algemeen geaccepteerd. Nemen we toch ook de SVR24 mee welke is gevalideerd in acute HCV therapy.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een nieuw verkregen hepatitis C (HCV) infectie is vaak asymptomatisch. Als leverenzymen niet worden gemeten in de context van een andere ziekte kan HCV tientallen jaren ongedetecteerd blijven. Sinds 2004 is er in Europa een nieuwe epidemie van seksueel overdraagbare HCV ontstaan onder HIV positieve mannen die seks hebben met mannen (MSM). Deze epidemie kon snel worden gedetecteerd omdat leverenzymen standaard worden getest in het kader van behandeling van HIV met HAART (Hoog actieve antivirale therapie). In 2014 toonde een prospectieve observationele study in 19 Nederlands HIV behandelcentra aan dat deze epidemie in geheel Nederland voorkomt. Gedurende 12 maanden van deze studie werden 99 acute HCV infecties gediagnosticeerd onder 8849 HIV positieve MSM. De incidentie van acute hHCV was daarmee 11/1000 patientjaren van follow up., wat inhield dat 1.1% van de Nederlands HIV positieve MSM een nieuwe HCV infectie opliep. Deze incidentie is 100-1000 keer hoger dan wat wordt gezien in de algeheel Nederlandse populatie. Van deze acute HCV was 79% genotype 1 (n=78) en 18% genotype 4 (n=18), 1 patient had genotype 2.

Tot voor kort werden acute hepatitis C infecties vrijwel uitsluitend bij HIV-positieve patiënten gezien omdat alleen deze risicogroep meermaals per jaar gescreend werd op hepatitis tijdens hun HIV controle. In Londen werd als eerste een toename van acute hepatitis C in HIV-negatieve homoseksuele mannen gezien. In Nederland werd vorig jaar werd in Amsterdam echter een PREP implementatieprogramma uitgerold. PREP betekend pre-exposure profylaxe. Bij dit programma krijgen HIV negatieve homoseksuele mannen die risico lopen op HIV een geneesmiddel dat hun tegen HIV beschermt. In dit verband worden zij meermaals per jaar op HIV getest maar ook op hepatitis. Hierdoor wordt het nu ook mogelijk om acute HCV infecties bij HIV negatieve patiënten op te sporen omdat

er in deze setting bewezen kan worden dat het een recente infectie betreft (op basis van een voorafgaande negatieve hepatitis test).

Recent werden 2 interferon vrije 1-tablets regimes voor de behandeling van HCV geïntroduceerd, namelijk sofosbuvir/ledipasvir en dasabuvir/ombitasvir/paritaprevir/ritonavir goedgekeurd door de European Medicines Agency voor de behandeling van genotype 1 en 4. In patiënten met chronische HCV maar zonder cirrose hadden deze een genezingspercentage van boven de 95%. Eerder al werden sofosbuvir, simeprevir en daclatasvir al door de EMA goedgekeurd voor de behandeling van chronische hcv. Huidige kosten van de behandeling zijn ongeveer 81000 euro. Deze hoge kosten per behandeling hebben geresulteerd in een zeer beperkt vergoedingsbeleid, ook in Nederland, die alleen patiënten met ernstige leverziekten toegang geven tot vergoeding van deze medicatie.

Deze behandeling zijn geen van allen geregistreerd en bestudeerd voor de behandeling van acute HCV infecties. De enige behandeling die geregistreerd is, is die met peginterferon, gedurende 24 weken. Deze behandeling is veel effectiever in de acute dan in de chronische fase van infectie. Op basis van eigen literatuuronderzoek is dit bij monoïnfecties rond de 76% en bij coïnfecties rond de 66%. Deze resultaten staan in scherp contrast met de behandeling van chronische hepatitis C waar de resultaten rond de 35-45 % zijn met peginterferon en ribavirine. Een waarschijnlijke verklaring voor dit verschil in succes tussen acute en chronische infecties is de sterke immuunrespons die in dat stadium nog aanwezig is. Deze immuun respons zorgt bij 20% van de mensen voor een spontane klaring binnen 12/18 maanden na infectie. Daarna wordt deze kans kleiner, waarschijnlijk door een vorm van uitputting van het immuun systeem. De combinatie van behandeling in de eerste 6 maanden van infectie samen met de eigen immuun respons zorgt dus waarschijnlijk voor een effectievere erradicatie van het virus.

Eind 2013 werd de investigator initiated Dutch Acute HCV in HIV Study (DAHHS) gestart om acute hepatitis C genotype 1 in 10 Nederlandse HIV centra te behandelen. In 14 maanden, werden 65 patiënten geïncludeerd uit meer dan 100 acute infecties (waaronder ook genotype 4). Na het afwachten van spontane klaring zijn 57 patiënten behandeling gestart. Deze bestond uit 12 weken boceprevir, peginterferon en ribavirine. In deze studie zagen we een genezingspercentage van 85% in de totale studiepopulatie. Daardoor konden wij aantonen dat de behandelduur met 50% kon worden verkort zonder in te leveren op effectiviteit. In de groep patiënten met een Rapid viral respons op week 4, werd tot op heden 100% van de patiënten genezen. Uit deze studie werd duidelijk dat het DAHHS netwerk in staat was om een hoog aantal patiënten te includeren zonder verlies van patiënten gedurende het onderzoek. Daarnaast bleek dat, met alle patiënten op HAART, het CD 4 erg hoog was met median 660 cellen per milliliter. Dit is vaak hoger dan gezien werd bij HIV positieve patiënten met chronische HCV. Dus immunologisch gezien zijn deze patiënten meer vergelijkbaar met patiënten zonder HIV.

Twee recente phase 2 en een recente phase 3 onderzoek toonden aan dat chronische HCV genotype 1 binnen 12 weken met grazoprevir en elbasvir een slagingspercentage van 97% hadden in HIV cogeïnfekteerde patiënten. Daarnaast werden alle 18 patiënten met genotype 4 met twaalf weken behandeling genezen. Grotere klinische trials in genotype 4 zijn momenteel gaande maar de in vitro potentie van grazoprevir en elbasvir voor HCV gen 4 is erg hoog met een EC50 van 0.003-0.0003 nM.

Het doel van beleidsmakers, zorgverleners en de farmaceutische industrie zou een substantiele reductie van het aantal nieuwe hcv infecties moeten zijn. Uiteindelijk zou het mogelijk moeten zijn HCV in bepaalde landen te eradiceren. De eerste groep patiënten waarin dit heel goed mogelijk lijkt is de groep HIV positieve MSM. Om dit te doen slagen moeten artsen zo vroeg mogelijk in staat zijn een nieuwe HCV infectie te behandelen. Als patiënten alleen behandeld worden als er ernstige fibrose is gedetecteerd dan hebben betreffende patiënten al jaren lang HCV kunnen overbrengen op anderen. Behandeling als preventie zou daarom een goede methode zijn om de verspreiding van HCV te voorkomen, mede omdat dit al binnen de verspreiding van HIV in MSM al is gelukt.

Echter op dit moment is dit nog niet mogelijk omdat DAAs nog niet zijn geregistreerd voor de behandeling van acute HCV omdat de effectiviteit in deze groep nog niet is bewezen.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is de effectiviteit van een verkorte therapie van 8 weken met grazoprevir en elbasvir aan te tonen in patiënten met een acute HCV genotype 1 of 4 infectie.

Onderzoeksopzet

Betreft een 1-armige open-label multicenter studie. De studieduur is 8 weken (=interventieduur) met 24 weken follow up. behandeling is met grazoprevir (MK-5172) 100 mg 1 maal daags en elbasvir (MK 8742) 50 mg 1 maal daags, beide in 1 combinatie tablet.

In totaal worden 80 patiënten behandeld, genotype 1 of 4. Minimaal 55 maar niet meer dan 65 patiënten met genotype 1. minimaal 15 maar niet meer dan 25 patiënten met genotype 4. Dus zodra een groep het maximum heeft bereikt zal de andere groep gevuld worden tot in totaal 80 patiënten.

Het eindpunt is SVR12, gemeten doormiddel van HCV RNA bepaling op week 12 na behandeling.

Aangezien reinfectie vaak voorkomt onder HIV positieve MSM, is het belangrijk

een reinfectie te differentiëren van relaps. Daarom zullen bij mogelijk falen van de behandeling alle samples worden geanalyseerd door de virologie van het Erasmus MC.

Een relaps, dus het falen van behandeling, wordt tot week 24 na behandeling geobserveerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

dag 1-56: alle patienten krijgen het combinatietablet grazoprevir/elbasvir 100/50 mg eenmaal per dag

Inschatting van belasting en risico

De lasten en risico's van deze behandeling zijn gebaseerd op uitkomsten binnen fase 1/2 onderzoek in HIV positieve patienten. Bijwerkingen zijn hoofdpijn, misselijkheid, slapeloosheid en diarree. Echter, omdat er nog beperkte fase 3 data en geen fase 4 data zijn, zou het kunnen zijn dat minder frequent voorkomende maar ernstige bijwerkingen nog niet zijn voorgekomen. Dus moeten patienten hierover worden ingelicht. De extra afname voor bloed is bij niet EMC patienten maximaal 14 ml per keer en wordt gezien als minimaal. Erasmus MC patienten zullen extra bloed af moeten staan van maximaal 54 ml per keer, wat gezien wordt als een matige belasting. Er hoeft niet extra geprikt te worden voor het onderzoek dus er is geen additioneel risico op hematomen.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's-Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015CE
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's-Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015CE
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. Betreft een acute hepatitis C infectie met genotype 1 of 4 (bij start behandeling niet ouder dan 26 weken). In het protocol is exacte definitie van acute hepatitis C verder gedefinieerd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria;;1. Als HIV+: Patiënten die niet behandeld worden met HAART en een CD4 getal onder 500 hebben;2. Als HIV+: Patienten die langer dan 6 maanden behandeld worden met HAART en een HIV load hebben van meer dan 400 kopieën per ml;3. Comedicatie die interacteert met de studiemedicatie, in het bijzonder statines, indien die niet aangepast kan worden. Daarom moet alle comedicaie, met inbegrip van over-the-counter drugs, worden gecontroleerd op mogelijke geneesmiddelinteracties met behulp van de onderzoekersbrochure (bijlage A). Er moet met name voor gezorgd worden dat patiënten die >10 mg atorvastatine of >5 mg rosuvastatine nemen per dag, de laagst mogelijke dosis krijgen (10 mg voor atorvastatine en 5 voor rosuvastatine). Als alternatief kan gekozen worden voor een switch naar pravastatine. Neem bij twijfel over geneesmiddelinteracties contact op met de coördinerende onderzoeker.;4. Een patient met cirrose ongeacht de oorzaak. Inclusie van patiënten met chronische goed gecontroleerde hepatitis B is toegestaan als de fibroscan fibrose > F1 uitsluit. Fibroscan rapportage <5 jaar oud mogen gebruikt worden voor screening.;5. Als HIV+: Proteaseremmer gebaseerde en NNRTI gebaseerd cART regimes zijn niet toegestaan. Dus exclusie zal plaatsvinden wanneer het niet lukt om patiënt te switchen naar een cART regimen bestaande uit 2 nucleoside/tide reverse transcriptase inhibitors en een toegestaan derde middel zoals raltegravir (Isentress®) 400mg 2 dd, dolutegravir (Tivicay) 50mg 1 dd of rilpivirine 25mg 1 dd.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	08-02-2016
Aantal proefpersonen:	71
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Elbasvir
Generieke naam:	Elbasvir
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Grazoprevir
Generieke naam:	Grazoprevir

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2015
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2017
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	EUCTR2015-003210-24-NL
CCMO	NL53806.078.15