

Een onderzoek naar de rol van het afweersysteem bij chronische hepatitis C patiënten tijdens behandeling met Sofosbuvir en Daclatasvir gedurende 12 of 24 weken * SODA studie.

Gepubliceerd: 08-10-2014 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Primaire doelstelling Het bepalen van de rol van het aangeboren en verworven afweersysteem tijdens behandeling met Sofosbuvir en Daclatasvir met of zonder ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C genotype 1, 3 of 4. **Secundaire...**

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44573

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AI444-281

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen
- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

Chronische hepatitis C, Hepatitis C

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Bristol-Myers Squibb

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Behandeling, Chronische hepatitis C, Daclatasvir, Sofosbuvir

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

- Immune respons in patiënten:
 - o Op baseline versus einde van de behandeling versus follow-up
 - o Patiënten met SVR versus patiënten met non-SVR
 - o Patiënten met genotype 1 versus 3 versus 4

Secundaire uitkomstmaten

1. SVR12 in de onderzoekspopulatie
2. Aantal patiënten met HCV-RNA therapie.
3. Aantal patiënten met HCV-RNA
4. Elke bijwerking die leidt tot het staken van de studiemedicatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Elk jaar worden er wereldwijd 3-4 miljoen mensen met HCV geïnfecteerd, en bij ongeveer 80% van hen heeft de infectie een chronisch beloop. Er zijn naar schatting 130-170 miljoen mensen, ofwel 2-3% van de wereldbevolking, chronisch geïnfecteerd met HCV. Bij chronisch geïnfecteerde personen ontwikkelen zich in de loop van enkele tot tientallen jaren langdurige complicaties, zoals levercirrose en hepatocellulair carcinoom. Jaarlijks overlijden er meer dan 350.000 mensen aan HCV-gerelateerde leverziekten.

Bij alle patiënten met een chronische HCV-infectie dient antivirale therapie te worden overwogen. Met een antivirale behandeling is het mogelijk HCV compleet te eradiceren en een zogenaamde blijvende virale respons te behalen. Tot voor kort gold een blijvende virale respons (SVR) 24 weken na de behandeling (SVR24) als de gouden standaard voor een succesvolle behandeling; dit eindpunt is voorspellend voor langdurige eliminatie van het virus en correleert met een vermindering van symptomen en een verlaging van het risico voor patiënten op klinische complicaties op de lange termijn. Er zijn echter sterke aanwijzingen dat de meeste patiënten met een SVR op week 12 deze respons behouden tot week 24. Op grond van deze gegevens heeft de Amerikaanse FDA geconcludeerd dat voor wettelijke goedkeuring SVR12 geschikt is als primair eindpunt. Het uiteindelijke doel van de behandeling is het verdwijnen van de leverontsteking, stoppen van fibrose naar cirrosevorming en het voorkomen van leverkanker.

Er bestaan verschillende hepatitis C genotypen (1 t/m 7), waarvan in Nederland vooral de genotypen 1, 2, 3 en 4 voorkomen. Het maken van onderscheid tussen de genotypen is van belang aangezien de behandeling en de genezingskans verschilt per genotype. De huidige behandeling van HCV genotype 1, het meest voorkomende genotype in Nederland, bestaat uit peginterferon-alfa (peg-IFN) (Pegasys® of PegINTRON®), ribavirine en een proteaseremmer. Sinds 2012 zijn er twee proteaseremmers geregistreerd, boceprevir (Victrelis®) en telaprevir (Incivo®), die aan de behandeling worden toegevoegd. De huidige behandeling van chronische hepatitis C genotype 2, 3 en 4 bestaat uit peg-IFN en ribavirine zonder toevoeging van een proteaseremmer. Uit studies is gebleken dat de geregistreerde proteaseremmers, telaprevir en boceprevir, niet effectief zijn bij deze genotypen. Patiënten met genotype 2 of 3 worden standaard 24 weken met peg-IFN en ribavirine behandeld. Patiënten met genotype 4 worden standaard 48 weken behandeld.

Sinds kort zijn er voor chronische hepatitis C patiënten met vergevorderde leverfibrose (fibrose stadium > F3) en HCV genotype 1 of 4, interferon-vrije behandelingen beschikbaar met een combinatie van 2 DAA's.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

Het bepalen van de rol van het aangeboren en verworven afweersysteem tijdens behandeling met Sofosbuvir en Daclatasvir met of zonder ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C genotype 1, 3 of 4.

Secundaire doelstellingen

- Om te beoordelen of een verkorte behandelingsduur van 12 weken met Sofosbuvir en Daclatasvir ($\pm$ ribavirine) resulteerde ook in een hoge aanhoudende virologische respons bij patiënten die geïnfecteerd zijn met HCV genotype 3 en 4;
- Snelle virologische respons (RVR, HCV RNA < LLOD op week 4) tijdens

behandeling met SOF + DCV ± RBV.

- Sustained viral respons op 4 weken en 24 weken na het staken van de behandeling.
- Evaluatie van de tolerantie en veiligheid, zoals gemeten door de frequentie van stopzettingen wegens bijwerkingen (AE) en ernstige bijwerkingen (SAE's).

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek zal worden uitgevoerd bij 32 patiënten met chronische HCV-GT-1, -3 of -4 infectie. Dit is een open-label studie. Alle patiënten zijn niet eerder behandeld of virologische relapsers na behandeling anders dan sofosbuvir + NS5A inhibitor +/- ribavirine. Ribavirine zal aan de behandeling worden toegevoegd bij patiënten met chronische hepatitis C genotype 3.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Sofosbuvir 400 mg dagelijks + daclatasvir 60 mg dagelijks ± RBV (1000 of 1200 mg/dag) gedurende 12 of 24 weken.

Inschatting van belasting en risico

n.v.t.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
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. Getekend informed consent

- Bereidheid om de schriftelijke ICF ondertekenen.

2. Doelgroep

- Documentatie van positieve serologie HCV (HCV antilichamen of HCV RNA) ten minste 24 weken voorafgaand aan de studie, of positief HCV serologie (HCV antilichamen of HCV RNA) met een voorafgaande externe risicofactor (meer dan 24 weken voorafgaand aan de screening) voor de verwerving van hepatitis C.

- Patiënten met HCV genotype 1, 3 of 4 bij screening, of met documentatie van genotypering met uitslag genotype 1,3 of 4 binnen 1 jaar

- Niet eerder behandeld of virologische relapse na eerdere behandeling anders dan sofosbuvir + NS5A inhibitor +/- ribavirine. Virologische relapse wordt gedefinieerd als ondetecteerbaar HCV RNA tijdens de behandeling en detecteerbaar HCV RNA na de beëindiging van een volledige behandeling.

3. Leeftijd en voortplanting status:

- Leeftijd: 18-65 jaar

- Patiënten moet akkoord gaan met anticonceptie (condooms) te gebruiken vanaf het moment van de dosering tot 90 dagen na de follow-up bezoek; mannelijke en vrouwelijke patiënten die chirurgisch steriel hoeven geen anticonceptie te gebruiken.

4. Laboratoriumbevindingen

- Bij screenend hematologisch, klinische chemisch, stolling en urineonderzoek moet worden voldaan aan de onderstaande criteria:

- o Bloedplaatjes $> 50 \times 10^9 / L$

- o Totaal aantal witte bloedcellen $> 3.0 \times 10^9 / L$ en absolute aantal neutrofielen $> 1.5 \times 10^9 / L$

- o Hemoglobine $> 6,8 \text{ mmol} / l$ voor vrouwen en $> 7,4 \text{ mmol} / l$ voor mannen

- o Total en directe bilirubine $< 2 \times \text{ULN}$

- o ALAT $< 10 \times \text{ULN}$

- o Serum creatinine binnen normale grenzen en geschatte creatinineklaring zoals berekend

door de Cockcroft-Gault formule $> 50 \text{ ml / min}$

- Negatieve resultaten op de volgende screening laboratoriumtests: HBsAg, en HIV antilichaam of vorige beschikbare documentatie binnen 1 jaar met HBsAg en HIV antilichamen negativiteit.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Andere bekende oorzaak van de leverziekte, naast de chronische hepatitis C.
- Voorgeschiedenis of symptomen van gedecompenseerde leverziekte: Child-Pugh klasse B of C, zoals ascites, hepatische encefalopathie, slokdarm spatader bloedingen, of andere tekenen van leverinsufficiëntie of portale hypertensie
- Voorgeschiedenis van hepatocellulair carcinoom
- Andere klinisch significante medische diagnose (andere dan het hepatitis-C-gerelateerde aandoeningen) die potentieel zou interfereren met de studie naleving of studieresultaten
- Geschiedenis van relevante geneesmiddel en/of voedselallergieën

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	25-11-2014
Aantal proefpersonen:	32
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:	daklinza
Generieke naam:	daclatasvir
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	solvadi
Generieke naam:	sofosbuvir
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2015
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	EUCTR2014-002808-25-NL
CCMO	NL50128.018.14