

# Een gerandomiseerd onderzoek naar de interferonvrije behandeling van recent verworven hepatitis C bij mensen die drugs injecteren en mensen met een HIV-co-infectie

Gepubliceerd: 25-10-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Doelstelling van de studie: Het hoofddoel is om het aantal patiënten met HCV-RNA onder het niveau van kwantificatie, target niet-gedetectedeerd [TND] te bereiken of HCV\_RNA wel aanwezig maar niet kwantificeerbaar [TDnq]) aan het einde van de 12 weken...

|                             |                        |
|-----------------------------|------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO        |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt        |
| <b>Type aandoening</b>      | Virale infectieziekten |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek  |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON45955

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

REACT

### Aandoening

- Virale infectieziekten

### Synoniemen aandoening

Ontsteking van de lever die veroorzaakt door een virus. Virale infectie veroorzaakt door het hepatitis C

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** The Kirby Institute, The University of New South Wales Australia

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W, Gilead Sciences

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** C, Hepatitis, infectie, recente

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primaire studie parameters/uitkomst van de studie:

Het primaire eindpunt is de proportion van deelnemers met een HCV RNA onder het niveau van kwantificatie (target niet-gedetected [TND]) of HCV\_RNA wel aanwezig maar niet kwantificeerbaar [TDnq]) aan het einde van de 12 weken bij de behandeling (SVR12).

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire studie parameters/eindpunten:

1) De proportie van deelnemers met:

- ETR gedefinieerd als HCV RNA onder het niveau van kwantificatie aan het eind van de therapie
- SVR4 gedefinieerd als HCV RNA onder het niveau van kwantificatie 4 weken na het einde van de therapie
- SVR24 gedefinieerd als HCV RNA onder het niveau van kwantificatie 12 weken na het einde van de therapie
- SVR24 gedefinieerd als HCV RNA onder het niveau van kwantificatie 24 weken na

het einde van de therapie

- HCV RNA onder het niveau van kwantificatie tot 2 jaar na einde behandeling

Resultaten zullen worden gestratificeerd bij HCV genotype en HIV-coinfectie.

2) 80/80 therapietrouw: gedefinieerd als >80% van de voorgeschreven dosering voor >80% van de geplande behandeling

3) 90/90 therapietrouw: gedefinieerd als >90% van de voorgeschreven dosering voor >90% van de geplande behandeling

4) 100/100 therapietrouw: gedefinieerd als >100% van de voorgeschreven dosering voor >100% van de geplande behandeling

5) Therapietrouw gedurende de behandeling: Berekend door het aantal gemiste doses van het totale aantal doses van de geplande behandeling en te delen door het totaal beoogde therapie duur. Dit meet het percentage ontvangen vanaf het moment dat de behandeling werd gestart totdat de behandeling werd beëindigd of voltooid.

6) Toxiciteit: het aantal deelnemers met een ernstige of potentieel levensbedreigende bijwerking

7) Vroegtijdig stoppen met de behandeling: Eindigen van de behandeling vóór het per protocol geplande eind van de behandeling.

8) Varianten in resistentie (Resistance Associated Variants RAVs): Het aantal behandelde deelnemers met ontwikkelde RAVs bij virologische relapse of breakthrough.

9) Her-infectie aantal: Aantal HCV her-infectie zal worden berekend op basis van persoon-tijd observatie tijdens en tot 48 maanden na afloop van de behandeling.

10) Baseline karakteristieken bij therapietrouw, risicovol gedrag en de toxiciteit zal worden geëvalueerd bij patiënten die het informend consent intrekken voorafgaand aan randomisatie.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Achtergrond van de studie:

Wereldwijd, zullen naar schatting 3-4 miljoen nieuwe hepatitis C-virus (HCV) infecties jaarlijks optreden. Mensen die drugs injecteren (PWID) vormen een van de hoogste risicogroepen voor het doorgeven en verwerven van infectie. Het merendeel van de nieuwe (60%) en bestaande (80%) infecties treden op in ontwikkelde landen in deze populatie met HCV-prevalentie van de antilichaam geschat op 67% (60-80%). HIV-positieve mannen die geslachtsverkeer hebben met andere mannen (MSM) zijn een andere hoge risicogroep voor HCV verwerving.

De komst van DAAs verandert het therapeutische landschap voor personen met chronische HCV-infectie IFN-vrije therapie biedt hoge werkzaamheid en verdraagzaamheid, zelfs in "moeilijk te behandelen" populaties. Meerdere compounds in verschillende klassen zijn in Australië door de therapeutische beheer van de goederen (TGA), de Europese Unie door het Europees geneesmiddelen Agentschap (EMA) en de Verenigde Staten door de Food and Drug Administration (FDA) goedgekeurd.

Bij HCV-gerelateerde ziekte onder PWID en HIV-positieve MSM, zijn strategieën ter verbetering van HCV beoordeling, behandeling en preventie van deze groepen, dringend noodzakelijk. Veel van wat bekend is over de timing van de initiatie van behandeling, keuze van het regime en de duur van de therapie bij een acute HCV-infectie komt uit kleine observationele studies en gerandomiseerde gecontroleerde trials in geselecteerde populaties met beperkte gegevens inzake behandeling in PWID en HIV co-infectie. Met de recente snelle vooruitgang in de therapie van HCV, zullen behandelstrategieën voor acute HCV snel ontwikkeld worden in de komende jaren.

De REACT studie zal de werkzaamheid en veiligheid van sofosbuvir (SOF) / velpatasvir (VEL) dat wordt toegediend voor 6 of 12 weken bij personen met recente HCV-infectie vergelijken. De rol en de activiteit van krachtige DAA regimes in acute HCV-infectie vereist evaluatie met het potentieel om zeer doeltreffend te worden gegeven als, korte IFN-vrije regimes, het maximaliseren van aanvaardbaarheid voor patiënten, bevordering van toepassing van de

behandeling, verdere beperking van de overdracht en het voorkomen van progressie naar chronische leverziekte.

## **Doel van het onderzoek**

Doelstelling van de studie:

Het hoofddoel is om het aantal patiënten met HCV-RNA onder het niveau van kwantificatie, target niet-gedetected [TND] te bereiken of HCV\_RNA wel aanwezig maar niet kwantificeerbaar [TDnq]) aan het einde van de 12 weken bij de behandeling (SVR12) met sofosbuvir/velpatasvir of 6 weken (korte behandeling duur) ten opzichte van 12 weken (standaardbehandeling duur) bij mensen met recente HCV-infectie (duur van de infectie  $\leq 12$  maanden).

De secundaire doelstellingen zijn als volgt:

- 1) het nagaan van het aantal deelnemers met HCV-RNA onder het niveau van kwantificatie (TND of TDnq) aan het einde van de behandeling (ETR), 4 weken na afloop van de behandeling (SVR4) en 24 weken na afloop van de behandeling (SVR24)
- 2) het nagaan van het aantal deelnemers met undetectable HCV-RNA over 2 jaar na de behandeling;
- 3) het nagaan van therapietrouw, factoren geassocieerd met niet optimale therapietrouw inclusief HIV-status beïnvloeden, en de gevolgen hiervan op therapeutische respons
- 4) het nagaan van het effect van de behandeling van het gebruik van illegale drugs, injecterend gedrag en seksuele risico gedrag (behavioral enquête) tijdens de behandeling;
- 5) het nagaan van veiligheid en verdraagbaarheid;
- 6) het nagaan van de verandering in HIV RNA en CD4 (tijdens de behandeling en eind van de behandeling);
- 7) het nagaan van het aantal en de risicofactoren van her-infecties tijdens en tot en met 2 jaar follow-up;
- 8) het nagaan van de immunologische factoren die samenhangen met de behandeling en geïnduceerde klaring en de her-infectie.

## **Onderzoeksopzet**

Studie Ontwerp:

Deze studie zal worden uitgevoerd als een fase III, open label, gerandomiseerde, non-inferiority multicenter internationale trial. Een totaal van 250 mensen met recent verworven hepatitis C zal deelnemen.

De studie bestaat uit een screening fase (-12 tot -4 weken), start van de behandeling, randomisatie tussen week 5 en 6, behandeling voor nog eens 6 weken voor degenen die zijn gerandomiseerd naar standaardtherapie (12 weken van de

behandeling) of het einde van behandeling voor degenen gerandomiseerd naar behandeling (6 weken van de behandeling verkort).

Alle deelnemers zullen dan deelnemen aan de follow-up fase (96 weken) om de response op de behandeling na te gaan en of er sprake is van her-infectie.

Deelnemers krijgen zes of twaalf weken van de open-label sofosbuvir/velpatasvir (400mg / 100mg daags) eenmaal per dag een vaste dosering oraal toegediend.

Doseringswijzigingen zijn verboden.

### **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Interventie: Deelnemers krijgen zes of twaalf weken van de open-label sofosbuvir/velpatasvir (400mg / 100mg daags) eenmaal per dag een vaste dosering oraal toegediend.

Doseringswijzigingen zijn verboden.

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

Aard en omvang van de lasten en risico's verbonden aan deelname, voordeel en groep verwantschap:

Er zijn potentiële risico's verbonden aan deze studie. Deelnemers kunnen geneesmiddelentoxiciteit geassocieerd met het gebruik van studie medicatie ervaren. De meest voorkomende bijwerkingen waren vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid, diarree en slapeloosheid. Deze symptomen zijn over het algemeen mild en kan op een eenvoudige gestandaardiseerde wijze worden beheerd en verdwijnen over het algemeen na afloop van de therapie. In klinische onderzoeken waarbij deze studie medicijnen werden gebruikt zijn tot op heden geen deelnemers met de studie medicijnen beëindigd door aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen.

Deelnemers die een verkorte duur van de studie (6 weken) hebben ontvangen hebben mogelijk een hoger risico op virologische terugval. Er zal een Data Safety and Monitoring Board (DSMB) worden vastgesteld in deze studie om de gegevens over de veiligheid en werkzaamheid en virologische terugval te monitoren. Bij een vooraf bepaalde hoge mate van terugval (> 20%) in de verkorte arm kan het onderzoek van de korte duur arm beëindigen. Virologische terugval kan gebeuren tijdens de behandeling of tot 6 maanden na dat de behandeling is voltooid. Deelnemers die virologische terugval hebben gehad na een eerste goede response hebben de mogelijkheid her-behandeld te gaan worden met de huidige standaard van zorg therapie voor chronische HCV-infectie. Venapunctie kan lokale pijn, blauwe plekken, af en toe een licht gevoel in het hoofd geven, flauwvallen, en zeer zelden, infectie veroorzaken op de plaats van het bloed trekken. Alle studie medewerkers zijn ervaren in venapunctie om het risico op infectie en pijn te minimaliseren.

Potentiële voordelen die voortvloeien uit deze studie omvatten de mogelijkheid

van een effectieve behandeling van een HCV-infectie in een vroeg stadium van de infectie. Voordelen voor deelnemers behandeld in dit stadium kan een eenvoudiger behandeling en een kortere behandelingsduur dan routinematig gebruikt bij de behandeling van chronische HCV zonder verlies van doelmatigheid. Het verkorten van de duur van de behandeling kan leiden tot minder bijwerkingen, betere kwaliteit van leven, minder frequente dosis reducties en het vergroten van de kans op een optimale therapietrouw.

## Contactpersonen

### Publiek

The Kirby Institute, The University of New South Wales Australia

The Kirby Institute, The University of New South Wales Australia Wallace Wurth Building  
Sydney, New South Wales 2052  
AU

### Wetenschappelijk

The Kirby Institute, The University of New South Wales Australia

The Kirby Institute, The University of New South Wales Australia Wallace Wurth Building  
Sydney, New South Wales 2052  
AU

## 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)

Proefpersonen moeten voldoen aan alle van de inclusiecriteria om in aanmerking te komen voor deze studie; 1 Deelnemers hebben vrijwillig het toestemmingsformulier ondertekend

2 18 jaar of ouder

3 Detecteerbare HCV-RNA bij de screening ( $>10,000$  IU/ml) en de onderzoeker is van mening dat een spontane virale klaring onwaarschijnlijk is;

4 HCV genotypes 1-6

5 HBsAg negatief

6 Negatieve zwangerschapstest voor de start van de studie (geldt slechts voor vruchtbare vrouwen)

7 Mannelijke en vrouwelijke proefpersonen die vruchtbaar zijn en heteroseksueel geaard zijn, moeten instemmen met de in het protocol genoemde specifieke voorbehoedsmiddelen.

8 Medisch stabiel op basis van lichamelijk onderzoek, medische geschiedenis en vitale tekenen.

9 Voldoende geletterdheid om op betrouwbare wijze de studie-vragenlijsten te beantwoorden

10 Alle vruchtbare dames en heren moeten gebruik maken van effectieve voorbehoedsmiddelen tijdens de studiebehandeling en 30 dagen na afloop van de behandeling.

11 Onlangs verkregen HCV infectie ( $< 12$  maanden); Onlangs verkregen HCV infectie wordt gedefinieerd door:

A)

i) Eerste Anti-HCV Ab of HCV-RNA positief in de voorgaande 6 maanden en

ii) Gedocumenteerde anti-HCV Ab negatief binnen de voorafgaande 12 maanden aan het positieve resultaat van het antilichaam van anti-HCV; OF; B)

i) Eerste Anti-HCV Ab of HCV-RNA positief in de voorgaande 6 maanden en

ii) Acute klinische hepatitis (geelzucht of  $ALT > 10 \times ULN$ ) binnen de afgelopen 6 maanden voorafgaand aan de eerste positieve HCV antilichaam of HCV-RNA, met geen andere identificeerbare oorzaak van acute hepatitis.; OF; C) Voor gevallen van recente HCV her-infectie zijn de volgende criteria nodig:

Gedocumenteerde HCV antilichaam met HCV RNA uitslag negatief op ten minste 2 gelegenheden, 6 maanden uit elkaar en een nieuwe HCV-RNA positieve uitslag in de afgelopen 6 maanden.; \* Geschatte duur van besmetting gebaseerd op middelpunt tussen laatste negatieve antilichaam of HCV-RNA en het eerste positieve antilichaam of HCV-RNA in het geval van seroconversie en 6 weken vóór datum van maximale ALT in het geval van acute hepatitis.; Als co-infectie met HIV wordt gedocumenteerd, dan moet de proefpersoon aan de volgende criteria voldoen:

1) antiretrovirale (ARV) onbehandeld voor  $> 8$  weken voorafgaand aan het screening bezoek met CD4 T-cel aantal  $> 500$  cellen/mm<sup>3</sup>

2) op een stabiele ARV regime voor  $> 8$  weken vóór het screening bezoek met CD4 T cel aantal  $> 200$  cellen/mm<sup>3</sup> en een niet detecteerbaar plasma HIV RNA niveau

\* Een geschikte ARV is:

- Nucleos(t)idreverse transcriptase remmers: Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), tenofovir



alafenamide (TAF), emtricitabine (FTC) Non-nucleosidereverse transcriptase remmers:

Rilpivirine

- Protease remmers: Atazanavir, darunavir, lopinavir, ritonavir

- integrase remmers, Dolutegravir, raltegravir, elvitegravir/cobicistat

\* Contra-indicatie ARV include:

- Efavirenz

- 50% vermindering in velpatasvir (GS-5816) blootstelling

- Didanosine

- Zidovudine

- Tipranavir

Andere ARV middelen kunnen toelaatbaar zijn op het moment van aanvang van de studie, er kunnen mogelijk andere te verwachten drug-drug interactie studies zijn; bespreek dit met de medische Monitor.

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

Proefpersonen die voldoen aan een van de volgende exclusiecriteria mogen niet meedoen aan de studie; 1) Geschiedenis van een van de volgende:

a. klinisch significante ziekte (met uitzondering van HCV) of enige andere belangrijke medische aandoening die de behandeling, de beoordeling of de naleving van de proefpersoon van het protocol kan dwarsbomen.

b. geschiedenis van een chronische longziekte gecombineerd met functionele beperking, ernstige cardiale aandoening, grote orgaantransplantatie of andere bewijzen van ernstige ziekte, maligniteit, of eventueel andere voorwaarden waardoor de proefpersoon, in de ogen van de onderzoeker, ongeschikt is voor de studie.

c. solide orgaantransplantatie

d. maligniteit binnen 5 jaar voorafgaande de screening, met uitzondering van specifieke kankervormen die zijn genezen door chirurgische resectie (basaal cel huidkanker, etc).

Proefpersonen die geëvalueerd worden voor mogelijke maligniteit zijn ook uitgesloten.

e. significante drug allergie (zoals anafylaxis of hepatotoxicity).

2) Proefpersoon heeft een cirrose of voorafgaand in de geschiedenis een gedocumenteerde geschiedenis van cirrose.

3) Proefpersoon getuigt van een leverziekte naast hepatitis C, die kunnen omvatten maar is niet beperkt tot drug - of alcoholmisbruik cirrose, auto-immune hepatitis, hemochromatosis, de ziekte van Wilson, niet-alcoholische steatohepatitis (NASH) of primaire biliaire cirrose

4) Een van de volgende parameters van de lab bij screening

a. Direct bilirubine  $> 1.5 \times \text{ULN}$

b. Platelets  $< 50,000/\mu\text{L}$

c. Creatinine clearance (CLcr)  $< 50 \text{ mL/min}$

d. Haemoglobine  $< 10 \text{ g/dL}$

e. Albumin  $< 30 \text{ g/L}$

f. International Normalised Ratio (INR)  $> 1.5$  (tenzij proefpersoon op een stabiele anticoagulatie regime is of een stollingziekte bekend is)

5) zwanger of zogende vrouw

- 6) gebruik van verboden medicatie zoals beschreven in het studieprotocol
- 7) chronisch gebruik van systemisch toegediende immunosuppressieve middelen (bv prednison equivalent > 10 mg / dag)
- 8) bekende overgevoeligheid voor velpatasvir, sofosbuvir of formulering hulpstoffen
- 9) therapie met een anti-neoplastische of immunomodulerende behandeling (inclusief supraphysiologic doseringen steroïden en straling) <=6 maanden voorafgaand aan de eerste dosis van studie drug.
- 10) alle experimentele geneesmiddelen <=6 weken voorafgaand aan de eerste dosis van studie drug.
- 11) falen van een eerdere de therapie met sofosbuvir of een NS5A-remmer voorafgaand aan de eerste dosis van studie drug.
- 12) aanhoudende ernstige psychiatrische aandoening welke is bevestigd door de behandelende arts.
- 13) frequent injecterend drugsgebruik waarvan de behandelende arts van mening is dat het de behandeling in gevaar kan brengen.
- 14) onvermogen of onwil om geïnformeerde toestemming te geven of zich te houden aan de eisen van de studie.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Fase onderzoek:  | 3                       |
| Type:            | Interventie onderzoek   |
| Onderzoeksmodel: | Anders                  |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd          |
| Blindering:      | Open / niet geblindeerd |
| Controle:        | Geneesmiddel            |
| Doel:            | Behandeling / therapie  |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 29-03-2017            |
| Aantal proefpersonen:   | 15                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Epclusa (Sofosbuvir and Velpatasvir)             |
| Generieke naam: | Velpatasvir                                      |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 25-10-2016         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 17-11-2016         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 30-03-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 19-02-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 07-03-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 25-03-2019         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 09-04-2019         |
| Soort:              | Amendement         |

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 05-08-2019         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 26-08-2019         |
| 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            | EUCTR2015-004243-39-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT02625909            |
| CCMO               | NL55674.018.16         |

## Resultaten

|                           |            |
|---------------------------|------------|
| Einddatum onderzoek:      | 23-03-2020 |
| Totaal aantal deelnemers: | 28         |

### Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries