

Een open-label, multicentrisch onderzoek ter beoordeling van de langetermijntekomsten met ABT-450/ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) en ABT-333 met of zonder ribavirine (RBV) bij volwassenen met genotype 1 chronische hepatitis C-virusinfectie (HCV-infectie) (TOPAZ-I).

Gepubliceerd: 26-11-2014 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Doelstellingen: De primaire doelstelling van dit onderzoek is beoordeling van het effect van de behandelingsrespons (bepaald aan de hand van de SVR12 -status) op de langetermijnprogressie van de leverziekte bij volwassenen met chronische HCV GT1-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55830

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AbbVie M14-423

Aandoening

- Overige aandoening
- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

chronische hepatitis C-virusinfectie, infectieziekte die hoofdzakelijk de lever aantast

Aandoening

chronische hepatitis C-virusinfectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AbbVie Ltd.

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chronische hepatitis C, direct werkende antivirale middelen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid is het effect van de behandelingsrespons (beoordeeld aan de hand van de SVR12-status) op de klinische uitkomsten, gebaseerd op proefpersonen in dit onderzoek en het bijbehorende onderzoek TOPAZ II. Het eindpunt wordt beoordeeld met gebruikmaking van het Cox-regressiemodel door de incidentie van de volgende voorvallen te vergelijken tussen proefpersonen die SVR12 bereiken en degenen voor wie dit niet geldt:

- * Overlijden ongeacht de oorzaak
- * Aan leverziekte gerelateerd overlijden
- * Leverdecompensatie
- * Levertransplantatie
- * Hepatocellulair carcinoom

* Combinatie van elk van de bovenstaande uitkomsten

Secundaire uitkomstmaten

Analyse van de secundaire eindpunten:

- * De langetermijnverandering t.o.v. baseline in leverstijfheid (zoals gemeten met, indien beschikbaar, transiënte elastografie [FibroScan®]) wordt beoordeeld aan de hand van het fibrose stadium bij baseline en aanhoudende virologische respons.
- * Het percentage proefpersonen dat SVR12 en een 2-zijdig 95%-betrouwbaarheidsinterval bereikt, wordt weergegeven door de fibrosescore bij baseline (F0-F1, F2, F3 en F4).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Behandeling van HCV-geïnfecteerde patiënten kan het risico van cirrose, decompensatie

kanker en lever-gerelateerde sterfgevallen verminderen.

AbbVie's IFN-vrije regime voor de behandeling van chronische HCV genotype 1 infectie

bestaat uit een combinatie van 3 direct werkende antivirale middelen (DAAs) gericht is op verschillende stappen in HCV replicatie. ABT-450 is een niet-structureel eiwit 3 / niet-structurele eiwit 4A (NS3 / NS4A) protease inhibitor toegediend met de farmacokinetische versterker, ritonavir (ABT-450/r); ABT-267 (ombitasvir) is een NS5A remmer, en ABT-333 (dasabuvir) is een NS5B non-nucleosidepolymerase remmer. Ribavirine is een guanosine (ribonucleïnezuur) analoog die virale RNA-synthese en virale mRNA capping stopt, het is dus een nucleoside inhibitor. De merknamen zijn Moderyba, Copegus, Rebetol, Ribasphere, Vilona en Virazole, en het is een anti-viraal middel.

Het 3-DAA regime is onderzocht met en zonder ribavirine bij meer dan 2.300 patiënten in

fase 3 studies in verschillende patiëntenpopulaties waaronder die met gecompenseerde

cirrose. Gebaseerd op gegevens uit de fase 3 studies, lijkt het regime met of zonder RBV veilig, goed verdragen en effectief te zijn bij de behandeling-naïeve en behandelde HCV genotype 1-geïnfecteerde patiënten inclusief die met gecompenseerde cirrose.

De huidige studie is een fase 3b studie en zal de eerste studie die de lange termijn resultaten evalueert met ABT-450/r/ABT-267 en ABT-333 met of zonder RBV gedurende 12 of 24 weken bij patiënten met een chronische HCV-infectie GT1 buiten de Verenigde Staten. De onderzoekspopulatie bestaat uit HCV GT1 geïnfecteerde patiënten die wel of niet eerder zijn behandeld, met inbegrip van patiënten met en zonder cirrose. De studie zal maximaal 25% van de patiënten includeren met gecompenseerde cirrose, wat de verwachte prevalentie onder chronische HCV-geïnfecteerde patiënten benadert.

Doel van het onderzoek

Doelstellingen:

De primaire doelstelling van dit onderzoek is beoordeling van het effect van de behandelingsrespons (bepaald aan de hand van de SVR12 -status) op de langetermijnprogressie van de leverziekte bij volwassenen met chronische HCV GT1-infectie die werden behandeld met ABT-450/r/ABT-267 en ABT-333 met of zonder ribavirine, zoals vastgesteld aan de hand van overlijden ongeacht de oorzaak, aan leverziekte gerelateerd overlijden, leverdecompensatie, levertransplantatie en hepatocellulair carcinoom.

Secundaire doelstellingen:

Beoordeling van de langetermijnprogressie van fibrose aan de hand van het fibroestadium bij baseline en aanhoudende virologische respons, zoals bepaald aan de hand van de verandering t.o.v. baseline in leverstijfheid gemeten met, indien beschikbaar, transiënte elastografie (FibroScan®) bij volwassenen met genotype 1 (GT1) chronische HCV-infectie die werden behandeld met ABT-450/r/ABT-267 en ABT-333 met of zonder ribavirine.

Beoordeling van het percentage proefpersonen dat SVR12 bereikt met ABT-450/r/ABT-267 en ABT 333 met of zonder ribavirine bij volwassenen met GT1 chronische HCV-infectie.

Onderzoekopzet

Om administratieve redenen omvat het TOPAZ-onderzoek twee onderzoeken, TOPAZ-I [M14-423; uit te voeren in regio's buiten de VS] en TOPAZ-II [onderzoek M14-222; uit te voeren in de VS]. Dit onderzoek (TOPAZ-I) is een open-label, multicentrisch fase 3b-onderzoek dat is opgezet samen met het bijbehorende onderzoek TOPAZ-II, met dezelfde primaire doelstelling van beoordeling van het effect van de SVR12-status op de klinische uitkomst op lange termijn bij volwassenen met GT1 chronische HCV-infectie met of zonder gecompenseerde cirrose, die behandelingsnaïef zijn of behandeld met een op IFN gebaseerde therapie (IFN of pegIFN monotherapie, IFN/RBV of pegIFN/RBV). In beide

onderzoeken worden de proefpersonen behandeld met ABT-450/r/ABT-267 en ABT-333 met of zonder ribavirine (RBV).

Proefpersonen die aan de geschiktheidscriteria voldoen, worden in het onderzoek opgenomen tot er ongeveer 1650 proefpersonen op ongeveer 200 locaties zijn gerekruteerd.

Het onderzoek omvat een screeningsperiode, behandelingsperiode en een periode na de behandeling.

Behandelingsperiode: met HCV GT1 geïnfecteerde proefpersonen die behandelingsnaïef zijn of behandeld met een op IFN gebaseerde therapie, krijgen ABT-450/r/ABT-267 en ABT-333. Proefpersonen met een HCV GT1a-infectie en alle GT1-geïnfecteerde proefpersonen met gecompenseerde cirrose worden daarnaast ook met RBV behandeld.

De behandelingsduur bedraagt 12 weken voor alle proefpersonen met uitzondering van met HCV GT1a geïnfecteerde proefpersonen met gecompenseerde cirrose; deze proefpersonen worden gedurende 24 weken behandeld. Voor HCV GT1a geïnfecteerde proefpersonen met gecompenseerde cirrose kan een behandelingsperiode van 12 weken worden gekozen door de onderzoeker als dit consistent is met lokaal goedgekeurde label, in landen waar een handelsvergunning is afgegeven voor de behandeling in deze studie. HCV GT1a geïnfecteerde proefpersonen met gecompenseerde cirrose die oorspronkelijk zijn toegewezen aan een behandelingsperiode van 12 weken onder de vorige versie van dit protocol zullen toegewezen worden aan een behandelingsperiode van 24 weken behalve als 1) de proefpersoon heeft de oorspronkelijke studiemedicatiebehandeling afgerond en aanvullende behandeling kan niet binnen 15 dagen na het afronden van de oorspronkelijke behandeling worden geïnitieerd.

Proefpersonen worden beoordeeld op antivirale respons, progressie van leverfibrose, klinische uitkomsten en door patiënten gemelde uitkomsten.

Periode na de behandeling: de proefpersonen die ten minste één dosis van het onderzoeksmiddel krijgen, worden maximaal 260 weken gevolgd. Bij al deze bezoeken worden de proefpersonen beoordeeld op antivirale respons, progressie van leverfibrose, klinische uitkomsten, inclusief overlijden ongeacht de oorzaak, aan leverziekte gerelateerd overlijden, optreden van hepatocellulair carcinoom, leverdecompensatie en levertransplantatie.

Het aantal proefpersonen met cirrose (een equivalente Metavir-score van F4) wordt beperkt tot minder dan of ongeveer gelijk aan 400 proefpersonen; het aantal proefpersonen zonder fibrose of met portale fibrose zonder septa (een equivalente Metavir-score van respectievelijk F0 of F1) dat in het onderzoek wordt opgenomen zal worden beperkt tot 1000 proefpersonen. Bij het ontbreken van een kwalificerende leverbiopsie wordt het fibrotestadium bepaald aan de hand van de equivalente Metavir-score die overeenkomt met de resultaten van een FibroScan of FibroTest bij screening.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksmiddelen: ABT-450/r/ABT-267: 75 mg/50 mg/12,5 mg tablet ABT-333: 250 mg tablet Ribavirine: 200 mg tablet Dosering: ABT-450/r/ABT-267: 150/100/25 mg eenmaal daags ABT-333: 250 mg tweemaal daags Ribavirine: op gewicht gebaseerde toediening van

1000 of 1200 mg verdeeld over twee giften per dag of aangepast bij proefpersonen met een nierfunctiestoornis
Wijze van toediening: Oraal

Inschatting van belasting en risico

Risico*s van de onderzoeksmedicatie (ABT-450/r/ABT-267, ABT-333)

Er zijn meer dan 5000 met HCV geïnfekteerde patiënten behandeld met een HCV-behandelingsregime dat bestond uit een op paritaprevir/r-gebaseerde interferonvrije combinatie van DAA's (direct werkende antivirale middelen). Bijwerkingen die werden geacht verband te houden met de uit 3-DAA + ribavirine (RBV) bestaande medicatie zijn hieronder vermeld:

Vaak voorkomend (* 10%)

- * jeuk (15,7%),
- * vermoeidheid (34,2%),
- * misselijkheid (22,3%),
- * zwakte (13,5%),
- * slaapproblemen (14%),

Vaak voorkomend (* 1% en < 10%):

- * lage bloedtelling (5,3%).

Deze bijwerkingen kwamen ten minste 5% vaker voor bij patiënten die 3-DAA + RBV-medicatie krijgen dan bij patiënten die een suikerpil (placebo) kregen in placebogecontroleerde fase-3 onderzoeken.

De bijwerking die werd geacht alleen met de 3-DAA-medicatie (zonder RBV) verband te houden was

- * jeuk (6%).

Ongeveer 1 % van de proefpersonen stopte vanwege bijwerkingen permanent met de behandeling met 3-DAA wanneer dit middel alleen of in combinatie met RBV werd gebruikt.

Bijkomende risico*s zijn verhoogde bloedconcentraties van alanine-aminotransferase (ALAT) en bilirubine, afname van de concentratie hemoglobine, allergische reacties, mogelijke risico*s m.b.t. de voortplanting, risico*s op geneesmiddelinteractie, ontwikkeling van resistentie tegen de onderzoeksmedicatie en risico*s in verband met de onderzoeksprocedures. Zie patienteninformatie voor meer informatie.

Risico*s van het onderzoeksgeneesmiddel ribavirine

Bij dit onderzoek kan de patient al dan niet RBV krijgen. Dit is afhankelijk van de toegewezen behandeling, zoals hierboven is besproken.

Ribavirine is op de markt gebracht voor de behandeling van HCV-infectie via toediening in combinatie met andere HCV-middelen (ribavirine is niet werkzaam tegen HCV-infectie wanneer het als enige middel wordt gegeven). Tot de bijwerkingen die met RBV kunnen worden ondervonden, behoren:

- * Misselijkheid, anorexie, overgeven, diarree, dyspepsie (spijsverteringsstoornissen), buikpijn, slapeloosheid en huiduitslag.

- * Hemolytische anemie (afname van het aantal rode bloedcellen als gevolg van afbraak van rode bloedcellen). De afbraak van rode cellen kan leiden tot een verhoogde concentratie bilirubine en urinezuur (wat zal blijken uit laboratoriumuitslagen). De hemolytische anemie kan zorgen voor verergering van hartziekte, wat kan leiden tot hartaanvallen en soms overlijden kan veroorzaken.
- * Ernstige geboortefwijkingen (als tijdens gebruik van het geneesmiddel of tot 7 maanden daarna zwangerschap optreedt).

De patient mag ribavirine niet gebruiken als er bloedstoornissen zoals sikkelcelanemie zijn vastgesteld, of bepaalde andere genetische bloedstoornissen die de rode bloedcellen aantasten.

De hier gegeven informatie beschrijft slechts een aantal van de bij RBV gemelde bijwerkingen. Zie informatie op het RBV-etiket voor bijkomende risico's.

De patient kan last krijgen van bijwerkingen of ongemakken die niet in dit formulier zijn vermeld. Sommige bijwerkingen zijn mogelijk nog niet bekend, waaronder verergering van HCV of zelfs overlijden.

De patient dient medische hulp in te roepen en contact op te nemen met de onderzoeksarts of het onderzoekspersoneel als de patient tijdens het onderzoek één of meer van deze of andere bijwerkingen krijgt, of de patient nu wel of niet denkt dat deze verband houden met de onderzoeksmedicatie.

De onderzoeksarts kan de patient andere geneesmiddelen geven om iets te doen aan bijwerkingen. Als de patient of de onderzoeksarts denkt dat de patient de bijwerkingen niet kan verdragen, kan het onderzoeksgeneesmiddel helemaal worden stopgezet en zal de patient uit het onderzoek worden teruggetrokken.

De patient moet de onderzoeksarts raadplegen als hij/zij vragen heeft over de tekenen of symptomen van eventuele bijwerkingen waarover de patient in het toestemmingsformulier leest.

Wat zijn de mogelijke voordelen en nadelen van deelname aan het onderzoek?

De informatie die tijdens dit onderzoek wordt verkregen kan wetenschappelijk nuttig zijn en kan daarom anderen met dezelfde aandoening in de toekomst helpen. De patient kan al dan niet direct medisch voordeel hebben van deelname aan dit onderzoek. De toestand van de patient kan verbeteren, verslechteren of hetzelfde blijven.

De nadelen van meedoen zijn dat de patient extra bezoeken aan het ziekenhuis dient te brengen, de instructies voor deelname aan het onderzoek dient op te volgen en bijwerkingen kan krijgen.

Contactpersonen

Publiek

AbbVie Ltd.

Abbott House, Vanwall Business Park, Vanwall Road 1
Maidenhead, Berkshire SL6 4XE
GB

Wetenschappelijk

AbbVie Ltd.

Abbott House, Vanwall Business Park, Vanwall Road 1
Maidenhead, Berkshire SL6 4XE
GB

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. Man of vrouw, ten minste 18 jaar op het moment van screening.
2. Vrouwen moeten ten minste 2 jaar postmenopauzaal zijn of chirurgisch steriel zijn of instemmen met de toepassing van acceptabele vormen van anticonceptie
3. Chronische HCV-infectie genotype 1
4. Mannen moeten chirurgisch steriel zijn of instemmen met de toepassing van acceptabele vormen van anticonceptie
5. Laboratoriumresultaten bij screening die duiden op HCV genotype 1-infectie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Gebruik van geneesmiddelen die gecontra-indiceerd zijn binnen 2 weken voorafgaand aan de toediening

- 2 Afwijkende laboratoriumresultaten
3. Huidig of eerder klinisch bewijs voor Child-Pugh B- of C-classificatie of klinische voorgeschiedenis van leverdecompensatie.
4. Bevestigde aanwezigheid van hepatocellulair carcinoom
5. Voorgeschiedenis van solide-orgaantransplantatie.

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:	26-03-2015
Aantal proefpersonen:	21
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Exviera
Generieke naam:	ABT-333
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Moderyba
Generieke naam:	Ribavirine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Viekirax
Generieke naam:	ABT-450/r/ABT-267

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-11-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-03-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-04-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-06-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-08-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-08-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-02-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-02-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	11-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2021
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	EUCTR2014-001022-14-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02219490
CCMO	NL50039.018.14