

Een gerandomiseerd klinisch fase III-onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van de combinatietherapie van MK-5172/MK-8742 bij proefpersonen met chronische infectie met HCV GT1, GT4, en GT6 bij wie eerdere behandeling met gepegyleerd interferon en ribavirine (P/R) niet aansloeg

Gepubliceerd: 06-05-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primaire doelstelling en hypotheseDoelstelling:Beoordelen van de werkzaamheid van MK-5172 in combinatie met MK-8742, beoordeeld aan de hand van het percentage proefpersonen bij wie 12 weken na afloop van alle onderzoeksbehandelingen SVR12 (...)

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40780

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK5172-068

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

chronische hepatitis C

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: Merck Sharp & Dohme BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronische Hepatitis C, gepegyleerd interferon, Ribavirine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

werkzaamheid: plasma HCV RNA level gebaseerd op SVR 12

veiligheid: De veiligheid en verdraagzaamheid van MK5172 in combinatie met MK8742 worden getoets door middel van een klinische evaluatie van bijwerkingen en andere parameters, waaronder vitale functies, lichamelijke onderzoeken, etc.

PK: C(2hr) voor MK5172 en MK8742; C(through) voor MK5172, MK8742 en ribavirine.

Secundaire uitkomstmaten

werkzaamheid: plasma HCV RNA waarde gebaseerd op SVR4

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, eindstadium leverziekte en hepatocellulair carcinoom (HCC) [4]. Jaarlijks overlijden er meer dan 350.000 mensen aan HCV-gerelateerde leverziekten.

Er zijn zes hoofdgenotypen (GT) van HCV, die elk weer kunnen worden onderverdeeld in meerdere subtypen. Deze HCV-genotypen zijn niet uniform over de wereld verdeeld, als gevolg van verschillen in epidemiologie, wijzen van overdracht en etnische variabiliteit. HCV-GT1, -GT2 en -GT3 kennen een vrij brede geografische verspreiding, terwijl HCV-GT4, -GT5 en -GT6 meestal in specifieke geografische gebieden voorkomen.

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 voor kort gold een 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 percentage negatieve klinische uitkomsten. Er zijn echter aanwijzingen dat de meeste patiënten met een SVR op eerdere tijdpunten (zoals SVR12), deze respons behouden tot week

24. Op grond hiervan heeft de Amerikaanse FDA geconcludeerd dat voor wettelijke goedkeuring SVR12 geschikt is als primair eindpunt.

Tot 2011 was de standaardbehandeling voor chronische HCV-infectie, ongeacht het genotype, gepegyleerd interferon (peg-IFN) plus ribavirine (RBV) (PR). Dit werd gedurende 48 weken (HCV-GT1, -GT4, -GT5 en -GT6) of 24 weken (HCV-GT2 en -GT3) 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.

Bij proefpersonen met hiv-HCV-co-infectie die 48 weken met peginterferon plus ribavirine (PR) werden behandeld, varieerde het SVR-percentage van 27% tot 44% [8]. Bij patiënten met hiv-HCV-co-infectie werd ook gevonden dat de werkzaamheid van PR-therapie aanzienlijk wordt vergroot door de toevoeging van boceprevir en telaprevir. Verder was het veiligheidsprofiel van PR bij geco-infecteerde proefpersonen vergelijkbaar met dat bij personen met monoïnfectie.

Proefpersonen bij wie eerdere behandeling met peg-IFN en RBV niet aansloeg, worden gedefinieerd in de rubriek Inclusiecriteria van het protocol. Deze populatie behoort tot de populaties die het meest behoefte hebben aan nieuwe therapieën omdat een deel ook cirrose van de lever heeft. In dit onderzoek zullen daarom proefpersonen met en zonder cirrose deelnemen. De patiënten in deze populatie zijn bovendien vaker IL28 niet-CC en geïnfecteerd met HCV GT1a. Het onderzoeken van een dergelijke groep zal inzicht geven in de werkzaamheid van MK-5172/MK-8742 onder moeilijke omstandigheden.

Van de proefpersonen bij wie een eerdere therapie met peg-IFN en RBV niet

aansloeg, zijn de nulresponders op peg-IFN en RBV mogelijk het moeilijkst te genezen met alternatieve therapieën. Met HCV GT1-geïnfecteerde proefpersonen die nulresponders op peg-IFN en RBV waren, zijn effectief behandeld met verscheidene DAA-onderzoekstherapieën.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling en hypothese

Doelstelling:

Beoordelen van de werkzaamheid van MK-5172 in combinatie met MK-8742, beoordeeld aan de hand van het percentage proefpersonen bij wie 12 weken na afloop van alle onderzoeksbehandelingen SVR12 (aanhoudende virologische respons 12 weken na afloop van alle onderzoeksbehandelingen) wordt bereikt, gedefinieerd als HCV RNA < LLOQ (TD(u) of TND).

Hypothese:

In ten minste een van de groepen bedraagt het percentage proefpersonen bij wie SVR12 wordt bereikt terwijl ze MK-5172 in combinatie met MK-8742 krijgen, meer dan 58%.

Doelstelling:

Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van MK-5172 in combinatie met MK-8742.

Secundaire doelstelling

Doelstelling:

Beoordelen van de werkzaamheid van MK-5172 in combinatie met MK-8742 (+/- Ribavirine), beoordeeld aan de hand van het percentage proefpersonen bij wie 24 weken na afloop van alle onderzoeksbehandelingen SVR24 (aanhoudende virologische respons 24 weken na afloop van alle onderzoeksbehandelingen) wordt bereikt, gedefinieerd als HCV RNA < LLOQ (TD(u) of TND).

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, multicentrisch, open-label onderzoek met parallelle groepen naar MK-5172 en MK-8742 bij proefpersonen met hepatitis C met en zonder gecompenseerde cirrose bij wie eerdere behandeling met gepegyleerd interferon (peg-IFN) en ribavirine (RBV) niet aansloeg, uitgevoerd in overeenstemming met goede klinische praktijken.

In totaal zullen 400 proefpersonen geïnfecteerd met GT1, 4, 5 of 6 HCV deelnemen. Bij alle proefpersonen is eerdere behandeling met peg-IFN en RBV niet aangeslagen. Ongeveer 30% van de opgenomen proefpersonen hebben bij de screening aanwijzingen voor gecompenseerde cirrose en ongeveer 20% van de proefpersonen kunnen een co-infectie met hiv hebben. Het aantal proefpersonen

dat eerder met peg-IFN en RBV een terugval heeft gehad, wordt beperkt tot ongeveer 20%.

De proefpersonen krijgen gedurende 12 of 16 weken eenmaal daags MK-5172A (vaste dosiscombinatie van 100 mg MK-5172 + 50 mg MK-8742), met of zonder RBV, met daarna een follow-up van 24 weken.

Gedurende het hele onderzoek worden, conform de normen, de veiligheid en verdraagbaarheid zorgvuldig gecontroleerd door de SPONSOR (of aangewezen persoon).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandelingsgroepen > MK-5172 + MK-8742 (FDC) gedurende 12 weken > MK-5172 + MK-8742 (FDC) + ribavirine gedurende 12 weken > MK-5172 + MK-8742 (FDC) gedurende 16 weken > MK-5172 + MK-8742 (FDC) + ribavirine gedurende 16 weken

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)

- * 18 jaar oud op de dag van het ondertekenen van de geïnformeerde toestemmingsverklaring.;;- HCV RNA (* 10.000 IE/ml in perifeer bloed) op het moment van screening.;;- Documentatie van chronische HCV GT1-, GT4-, of GT6-infectie: ;;- Een leverbiopsie, fibroscan of fibrotest ondergaan om cirrose aan te tonen.;;- is eerder behandeld voor HCV en heeft daarop niet- of gedeeltelelijk gereageerd of heeft een terugval gehad.;;- Voor proefpersonen met co-infectie met hiv: documentatie van hiv-1-infectie met een goedgekeurde snelle hiv-test of enzym- of chemiluminescentie-immunoassay- (E/CIA) hiv-testkit.;;- Voor proefpersonen met een co-infectie met hiv: aantal CD4+ T-cellen > 200 cellen/mm3 bij screening

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

De proefpersoon moet worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek als de

proefpersoon;- aanwijzingen heeft van leverdecompensatie;- een co-infectie heeft met het hepatitis B-virus ;- eerder is behandeld met direct werkende antivirale middelen;- mogelijk hepatocellulair carcinoom heeft, of een maligniteit heeft gehad.;- Van plan is een hiv therapie te ondergaan die niet toegestaan is bij deze studie, of deze therapie al krijgt.;- Een afwijkende laboratoriumuitslag heeft.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-06-2014
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Rebetol
Generieke naam:	ribavirine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2014

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2014
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	EUCTR2014-000824-12-NL
CCMO	NL48769.018.14