

Een Fase 2, gerandomiseerd, dubbelblind, met placebo gecontroleerd onderzoek in meerdere centra voor het evalueren van de veiligheid en doeltreffendheid van GS-9620 voor het behandelen van viraal-onderdrukte proefpersonen met chronische hepatitis B

Gepubliceerd: 07-10-2014 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

De primaire doelstellingen van dit onderzoek zijn: • Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van GS-9620 bij proefpersonen met een chronische hepatitis B infectie die momenteel wordt behandeld met orale antivirale middelen (OAV*s) • Het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41916

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GS-US-283-1059

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

Leverontsteking en geelzucht

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gilead Sciences

Overige ondersteuning: Gilead Sciences

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronische Hepatitis B, Dubbelblind, Placebo gecontroleerd

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt voor doeltreffendheid is de gemiddelde verandering van serum-HBsAg (log₁₀ IE/ml) vanaf de uitgangswaarde tot week 24.

Secundaire uitkomstmaten

- Het percentage proefpersonen met HBeAg-verlies en seroconversie in week 24 en 48
- Het percentage proefpersonen met HBsAg-verlies en seroconversie in week 24 en 48
- De gemiddelde verandering van log₁₀ IE/ml serum-HBsAg in week 4, 8, 12 en 48
- Het percentage proefpersonen met ≥ 1 log₁₀-afname van de serum-HBsAg-titers vanaf de uitgangswaarde in week 4, 8, 12, 24 en 48
- Het percentage proefpersonen met een doorbraak (gedefinieerd als HBV-DNA > 69 IE/ml met bevestiging > 2 weken naar de eerste test in de setting van bevredigende therapietrouw met OAV) tot en met week 48
- Het percentage proefpersonen met geneesmiddelresistentiemutaties in week 48

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zie pagina 22 van het protocol, sectie 1.1 Background

Doel van het onderzoek

De primaire doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van GS-9620 bij proefpersonen met een chronische hepatitis B infectie die momenteel wordt behandeld met orale antivirale middelen (OAV*s)
- Het evalueren van de doeltreffendheid van GS-9620 in week 24, gemeten door de verandering vanaf de uitgangswaarde (BL, baseline) van de hepatitis B-s-antigeen (HBsAg log₁₀ IE/ml)-spiegels in het serum

Onderzoeksopzet

Ongeveer 150 viraal-onderdrukte proefpersonen die momenteel met orale antivirale middelen (OAV*s) worden behandeld voor chronische hepatitis B, worden gerandomiseerd in 3 opeenvolgende cohorts. Elke cohort wordt gedoseerd voor een andere behandelingsperiode (4, 8 of 12 weken). De cohorts worden op een achtereenvolgende manier onderzocht: de 8 weken van behandeling worden alleen onderzocht na afronding en veiligheidsbeoordeling van de cohort met 4 weken durende behandeling; 12 weken behandelingsduur wordt alleen onderzocht na een volledige evaluatie van de cohort met de 8 weken durende behandeling. Binnen elke groep worden 50 proefpersonen gerandomiseerd in een verhouding van 1:3:3:3 op placebo of een van de volgende dosissen van GS-9620: 1, 2 of 4 mg.

Na afronding van de behandeling (week 4, week 8 of week 12) wordt de dosering van het onderzoeksgeneesmiddel gestaakt. Alle proefpersonen blijven OAV*s gebruiken en worden gevolgd tot week 48. De totale duur van het onderzoek voor elke proefpersoon zal 48 weken zijn, inclusief de behandelingsperiode.

Leversubonderzoek

Er zullen ongeveer tien extra proefpersonen (naast de aanvankelijk geplande 150) deelnemen aan het leversubonderzoek. De tien proefpersonen worden in de verhouding 1:3:3:3 naar placebo gerandomiseerd, met een van de volgende doses GS*9620: 1, 2 of 4 mg voor 8 wekelijkse doses. Na toestemming worden er bij baseline en bij het onderzoeksbezoek in week 7 + 24 uur leverbiopsiemonsters genomen door middel van dunne-naaldaspiratie om het effect te bepalen van GS-9620 op de levercelpopulaties. Daarnaast worden er bij baseline en bij het onderzoeksbezoek in week 7 + 24 uur volbloedmonsters afgenomen voor lymfefeotypering en RNA-analyse.

Het schema bestaat uit tien onderzoeksbezoeken: een screening, drie bezoeken

tijdens de behandelingsperiode van 8 weken (baseline, week 4 en week 7 + 24 uur) en zes opvolgingsbezoeken (onderzoekswEEK 8, 12, 16, 24, 36 en 48).

Onderzoeksproduct en/of interventie

GS-9620 of placebo wordt eenmaal per week toegediend (elke 7 dagen), met de laatste dosis in week 3 (groep A), week 7 (groep B) of week 11 (groep C). Alle proefpersonen blijven tijdens het gehele, 48 weken durende onderzoek OAV>s gebruiken. In het leversubonderzoek wordt GS-9620 of placebo eenmaal per week toegediend (elke 7 dagen) gedurende 8 weken.

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke bijwerkingen GS-9620

Het onderzoeksgeneesmiddel GS-9620 is aan 181 patiënten toegediend: aan gezonde vrijwilligers, patiënten met chronische hepatitis C en patiënten met chronische hepatitis B.

- Onderzoek GS-US-243-0101: een fase 1 onderzoek waarbij 55 gezonde patiënten een enkele dosis GS-9620 kregen van 0,3 mg tot 12 mg.
- Onderzoek GS-US-243-0102: een fase 1b onderzoek waarbij 42 patiënten met chronische HCV-infectie één of twee wekelijkse doses GS-9620 kregen van 0,3 mg tot 4 mg.
- Onderzoek GS-US-283-0102 en 283-0106: twee fase 1b onderzoeken waarbij 84 patiënten met chronische HBV-infectie één of twee wekelijkse doses GS-9620 kregen van 0,3 mg tot 4 mg. 43 HBV-patiënten werden behandeld met orale antivirale geneesmiddelen (onderzoek GS-US-283-0102) en 41 HBV-patiënten werden niet behandeld met een ander oraal antiviraal geneesmiddel (onderzoek GS-US-283-0106).

Griepachtige symptomen

GS-9620 stimuleert het immuunsysteem en kan daarom bijwerkingen veroorzaken die met het immuunsysteem te maken hebben. Deze effecten kunnen lijken op wat u krijgt als uw lichaam zich verzet tegen een verkoudheid of griep (zoals koorts, pijntjes, koude rillingen, enz.) en kunnen onder meer veranderingen in het aantal witte bloedcellen en bloedplaatjes inhouden. Koorts gaat vaak samen met een snellere polsslag.

Van de 55 gezonde vrijwilligers die GS-9620 kregen hadden tien patiënten griepachtige symptomen na een dosis GS-9620 van 8 mg of 12 mg. Dit zijn hogere doseringen dan u in dit onderzoek zult krijgen; waarvan zal de maximale dosis 4 mg bedragen. Van de 84 patiënten met chronische HBV die GS-9620 kregen, hadden 4 patiënten tijdelijke lichte griepachtige symptomen, waaronder koorts en koude rillingen.

Uw witte bloedcellen en/of bloedplaatjes kunnen lager worden dan normaal. Daarom zal uw bloedbeeld tijdens dit onderzoek nauwlettend worden gevolgd.

Opvlamming van hepatitis

GS-9620 is een immuun modulator. Dit betekent dat het werkt door uw eigen

immuunsysteem te activeren om de HBV-infectie te bestrijden. Omdat HBV de cellen van de lever infecteert (die hepatocyten worden genoemd), en GS-9620 is ontwikkeld om de cellen in de lever die met HBV zijn geïnfecteerd aan te vallen, kan GS-9620 een leverontsteking veroorzaken; dit wordt een opvlamming van hepatitis genoemd. Dit kan ernstig zijn waardoor een nauwgezet onderzoek door uw arts, geneesmiddelen of zelfs opname in het ziekenhuis nodig kunnen zijn.

Algemene bijwerkingen (AE's)

GS-9620 werd bij een dosis tot 8 mg door gezonde patiënten goed verdragen. De meest voorkomende bijwerkingen waren hoofdpijn, spierpijn, rugpijn, koude rillingen, koorts en verminderde eetlust.

GS-9620 werd bij lagere doseringen van 0,3 mg tot 4 mg ook goed verdragen door patiënten met chronische HBV-infectie. De meest voorkomende bijwerkingen die werden waargenomen bij 84 HBV-patiënten die met GS-9620 werden behandeld, waren lichte tot matige hoofdpijn en spierpijn. Andere bijwerkingen die bij meer dan twee HBV-patiënten werden gemeld waren lichte tot matige vermoeidheid, blauwe plekken (beschouwd als verband houdend met de bloedafname), diarree, misselijkheid, duizeligheid, hoesten, pijn in de mond of keel, rugpijn en slaperigheid.

Risico en belasting zijn verder aangepast op basis van de preliminaire veiligheidsgegevens van Cohort A, B en C (zie ICF, kopje 3).

Contactpersonen

Publiek

Gilead Sciences

Lakeside Drive NA 333
CA Foster City 94404
US

Wetenschappelijk

Gilead Sciences

Lakeside Drive NA 333
CA Foster City 94404
US

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. In staat om een schriftelijk informatie- en toestemmingsformulier te begrijpen en te ondertekenen; deze toestemming moet voor aanvang van de onderzoeksprocedures verkregen worden
2. Volwassen mannelijke en niet-zwangere, geen borstvoeding gevende vrouwelijke proefpersonen (vrouwen die borstvoeding geven moeten akkoord gaan met het staken van de borstvoeding voordat het onderzoeksgeneesmiddel wordt toegediend), in de leeftijd van 18 tot en met 65 jaar op de dag van het screeningsbezoek
3. Een negatieve zwangerschapstest met serum is verplicht voor vrouwelijke proefpersonen (tenzij chirurgisch steriel of langer dan twee jaar postmenopauzaal).
4. Mannelijke proefpersonen en vrouwelijke proefpersonen die nog kinderen kunnen krijgen, die heteroseksueel actief zijn, moeten akkoord gaan met het gebruik van door het protocol gespecificeerde anticonceptiemethode(n)
5. Gedocumenteerd bewijs van chronische HBV-infectie (bv. HBsAg-positief gedurende langer dan 6 maanden) met detecteerbare HBsAg-spiegels bij screening
6. Gedurende ≥ 1 jaar voorafgaande aan de screening behandeld zijn met goedgekeurde OAV-behandeling voor HBV met HBV-DNA onder LLOQ (ten minste eenmaal gemeten) 6 maanden of langer voorafgaande aan screening, en HBV-DNA < 20 IE/ml bij screening
7. Proefpersonen die momenteel een goedgekeurde OAV voor HBV gebruiken (tenofovir, entecavir, adefovir, lamivudine of telbivudine, als enkelvoudige of combinatiebehandeling) zonder verandering van de dosering gedurende 3 maanden voorafgaand aan screening
8. Bereid zijn een bloedmonster af te staan voor TLR-7- en IL28B SNP-beoordeling
9. Bereid en in staat zijn zich te houden aan alle vereisten van het onderzoek

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Uitgebreide bridging fibrose of cirrose zoals klinisch, door middel van beeldvorming of door het volgende gedefinieerd:
 - a) Metavir-fibrosescore van ≥ 3 of Ishak-fibrosescore van ≥ 4 door middel van een leverbiopsie in de afgelopen 5 jaar voorafgaand aan screening, of, in afwezigheid van een geschikte leverbiopsie, ofwel
 - b) FibroTest-score bij screening van $> 0,48$ en APRI > 1 , ofwel
 - c) historische FibroScan met een resultaat van > 9 kPa, 6 maanden of korter voorafgaand aan screening (indien beschikbaar)Als er een leverbiopsie beschikbaar is, heeft het resultaat van de leverbiopsie voorrang boven (b) en/of (c, indien beschikbaar).
Als er geen geschikte leverbiopsie beschikbaar is, wordt de fibrose geëvalueerd door middel van (b) en/of (c, indien beschikbaar). Als (b) en (c) niet overeenstemmen, hebben de FibroScan-resultaten voorrang.
2. Proefpersonen die voldoen aan een of meerdere van de volgende laboratoriumparameters bij screening:
 - Telling witte bloedcellen < 2500 IE/ml
 - Neutrofielentelling < 1500 cellen/mm³ (of < 1000 cellen/mm³ indien dat beschouwd wordt als een fysiologische variant in een proefpersoon van Afrikaanse oorsprong)
 - ALT $> 3 \times$ ULN
 - INR $> \text{ULN}$ tenzij de proefpersoon een stabiele dosis antistollingsmiddel gebruikt die invloed heeft op de INR
 - Albumine $< 3,9$ g/dL
 - Totaal bilirubine > 2 mg/dl
 - Telling bloedplaatjes < 125.000 /ml
 - Geschatte creatinineklaring (CLcr) < 50 ml/min (met behulp van de Cockcroft-Gault-methode) op basis van serumcreatinine en daadwerkelijk lichaamsgewicht zoals gemeten bij de screeningsevaluatie
3. Gelijktijdige infectie met HIV, hepatitis C-virus (HCV) of hepatitis D-virus (HDV)
4. Bewijs van hepatocellulair carcinoom (bv. bewezen door middel van recente beeldvorming)
5. Kwaadaardigheid binnen 5 jaar voorafgaand aan screening, met uitzondering van specifieke kankers die genezen zijn door chirurgische resectie (bv. basaalcelhuidkanker). Proefpersonen die geëvalueerd worden op een mogelijke kwaadaardigheid komen in niet aanmerking
6. Belangrijke cardiovasculaire, neurologische of longaandoening
7. Elke van de volgende toestanden die in respons op IFN kan verslechteren:
 - Auto-immuunaandoening (bv. lupus erythematosus, reumatoïde artritis, inflammatoire darmziekten, sarcoïdose, matige of ernstig psoriasis)
 - Diabetes mellitus die slecht onder controle is
 - Belangrijke psychische stoornissen
 - Schilddklierafwijking (tenzij onder controle door behandeling)
 - Belangrijke longaandoeningen (bv. chronisch obstructieve longaandoening)
 - Retina-aandoening
 - Immunodeficiëntie-aandoeningen
8. Chronische leveraandoening met een niet-HBV-etilogie (bv. hemochromatose, de ziekte van Wilson, alfa-1-antitrypsinedeficiëntie, cholangitis)
9. Transplantatie ontvangen van vast orgaan of beenmerg
10. Langdurige behandeling gekregen met immunomodulatoren (bv. corticosteroïden) of

- biologische geneesmiddelen (bv. monoclonaal antilichaam, interferon) in de 3 maanden voorafgaand aan screening
11. Gebruik van andere onderzoeksmiddelen in de 3 maanden voorafgaand aan screening, tenzij toegestaan door de sponsor
 12. Huidig misbruik van alcohol of drugs wat door de onderzoeker beschouwd wordt als mogelijke belemmering van de therapietrouw van de proefpersoon
 13. Bekende overgevoeligheid voor het onderzoeksgeneesmiddel, de metabolieten daarvan of de hulpstoffen in de formulering
 14. Elektrocardiogram (ECG) tijdens screening met klinisch belangrijke afwijkingen en met QTcF-interval (QT gecorrigeerd met behulp van de formule van Fridericia) van ≥ 450 msec voor mannen en ≥ 470 msec voor vrouwen
 15. Vrouwen die tijdens het verloop van het onderzoek zwanger willen worden
 16. Mannelijke proefpersonen die niet bereid zijn gedurende ten minste 90 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel geen sperma te doneren
 17. Gebruik van verboden gelijktijdig toegediende medicaties
 18. Door de onderzoeker van het onderzoek geacht ongeschikt te zijn voor deelname aan het onderzoek vanwege een andere reden die hier niet vermeld staat

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-09-2015
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	4-Amino-2-butoxy-8-[3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)benzyl]-7,8-dihydropteridin-6(5H)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2015
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2016
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	EUCTR2014-001400-22-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02166047
CCMO	NL50274.078.14