

Een fase I onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid, opname en uitscheiding van GS-4224, een experimenteel middel in de behandeling van chronische hepatitis B, als het wordt gegeven samen met andere middelen die invloed kunnen hebben op de afbraak van GS-4224.

Gepubliceerd: 16-10-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Het doel van dit onderzoek is te onderzoeken hoe snel en in hoeverre GS-4224 in het lichaam wordt opgenomen en uitgescheiden. Dit onderzoeken we als het middel alleen wordt gegeven en samen met middelen die de werking van een bepaalde groep enzymen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49788

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GS-US-439-5302 DDI-studie in gezonde proefpersonen

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

Hepatitis B, virus infectie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gilead Sciences, Inc.

Overige ondersteuning: Pharmaceutical/Biotechnological Industry.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronische Hepatitis B, GS-4224

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het evalueren van het effect van CYP3A / P-gp / BCRP-remming op de farmacokinetiek (PK) van GS-4224.

Om het effect van CYP3A / P-gp / BCRP-inductie op de PK van GS-4224 te evalueren.

Om het effect van GS-4224 op de PK van CYP3A-substraten te evalueren.

Secundaire uitkomstmaten

Om het effect van GS-4224 op GS-9688 PK te evalueren

Om de veiligheid en verdraagbaarheid van GS-4224 alleen of in combinatie met probe drugs of GS-9688 te evalueren

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

GS-4224 is een experimenteel middel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van chronische hepatitis B. Hepatitis B is een virus infectie van de lever, die onder andere kan leiden tot cirrose en leverkanker. Na een infectie met het hepatitis B virus is de reactie van het immuunsysteem niet bij alle patiënten sterk genoeg om het virus volledig uit het lichaam te

verwijderen. Tussen 5% en 10% van de volwassenen en tot 90% van de kinderen met een hepatitis B virus infectie ontwikkelen hierdoor CHB. CHB kan leiden tot leverziekten waaronder cirrose en leverkanker. GS4224 reageert met een eiwit op het celoppervlak(programmed cell death-ligand 1 or PD-L1) dat de activiteit van een bepaald soort afweercellen (cytotoxische T-cellen) in het lichaam verlaagd. Door dit eiwit te blokkeren neemt de activiteit van deze specifieke afweercellen in het lichaam toe waardoor het lichaam een infectie met het hepatitis B virus beter kan bestrijden en de kans dat de infectie met het hepatitis B virus volledig verdwijnt groter wordt, zelfs bij een chronische infectie.

Groep 1:

Voriconazol is een medicijn voor de behandeling van schimmelinfecties. In dit onderzoek wordt het gebruikt omdat het de activiteit van CYP3A4, een enzym dat helpt bij het afbreken van chemische stoffen in het lichaam, verlaagt.

Itraconazol is ook een medicijn voor de behandeling van schimmelinfecties. In dit onderzoek wordt het gebruikt omdat het de activiteit van CYP3A4 en P-gp, enzymen die van stoffen als GS-4224 de afbraak versnellen of de opname in de darmen vermindert.

Groep 2:

Rifampicine is een medicijn dat wordt gebruikt bij de behandeling van bacteriële infecties zoals tuberculose. In dit onderzoek wordt het gebruikt omdat het de activiteit van de volgende eiwitten sterk verhoogt:

- CYP3A4: een enzym dat helpt om chemische stoffen in het lichaam af te breken.
- P-gp: een eiwit dat dat schadelijke stoffen uit de cel pompt
- BCRP: transporteert chemicaliën vanuit de cel naar buiten

Groep 3:

Rifabutine is een antibiotica dat wordt gebruikt bij de behandeling van bacteriële infecties zoals tuberculose. In dit onderzoek wordt het gebruikt omdat het de activiteit van de volgende eiwitten verhoogt:

- CYP3A4: een enzym dat helpt om chemische stoffen in het lichaam af te breken.
- P-gp: een eiwit dat dat schadelijke stoffen uit de cel pompt
- BCRP: transporteert chemicaliën vanuit de cel naar buiten

Groep 4:

Midazolam is een medicijn voor de behandeling van slaapstoornissen en wordt ook gebruikt bij anesthesie. In dit onderzoek wordt het gebruikt als een model voor het meten van de activiteit van CYP3A4, een enzym dat helpt bij het afbreken van chemische stoffen in het lichaam. Eerst zullen we bepalen hoe snel het lichaam midazolam afbreekt. Daarna meten we of GS-4224 een invloed heeft op dit afbraak proces.

Groep 5:

GS-9688 is een andere nieuw onderzoeksmiddel dat in de toekomst misschien gebruikt kan worden voor de behandeling van CHB. GS-9688 kan binden aan een cel receptor (TLR8) die een belangrijke rol speelt in het afweersysteem. Door te binden aan deze receptor kan GS-9688 de productie stimuleren van eiwitten die de communicatie tussen immuun cellen kan beïnvloeden (interleukines). Dit kan zorgen voor de activatie van afweer cellen (natural killer cellen) die dan het

virus aan kunnen vallen.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is te onderzoeken hoe snel en in hoeverre GS-4224 in het lichaam wordt opgenomen en uitgescheiden. Dit onderzoeken we als het middel alleen wordt gegeven en samen met middelen die de werking van een bepaalde groep enzymen (CYP3A4, Pgp en BCRP) beïnvloeden. In Groep 1 zijn deze middelen voriconazol en itraconazol. GS-4224 is al eerder aan gezonde mensen toegediend, maar is momenteel niet goedgekeurd door gezondheidsinstanties voor de behandeling van ziekten. Voriconazol en itraconazol zijn geen nieuwe middelen; ze zijn al beschikbaar op de markt in diverse doseringen en toedieningsvormen.

Ook zal worden onderzocht hoe veilig het experimentele middel GS-4224 (alleen en in combinatie met voriconazol en met itraconazol) is en hoe goed het wordt verdragen als het aan gezonde vrijwilligers wordt toegediend.

Ook zal worden onderzocht hoe veilig het experimentele middel GS-4224 (alleen en in combinatie met rifampicine) is en hoe goed het wordt verdragen als het aan gezonde vrijwilligers wordt toegediend.

Ook zal worden onderzocht hoe veilig het experimentele middel GS-4224 (alleen en in combinatie met rifabutine) is en hoe goed het wordt verdragen als het aan gezonde vrijwilligers wordt toegediend.

Ook zal worden onderzocht hoe veilig het experimentele middel GS-4224 (alleen en in combinatie met midazolam) is en hoe goed het wordt verdragen als het aan gezonde vrijwilligers wordt toegediend.

Ook zal worden onderzocht hoe veilig het experimentele middel GS-4224 (alleen en in combinatie met GS-9688) is en hoe goed het wordt verdragen als het aan gezonde vrijwilligers wordt toegediend. Ook kijken we of toediening van deze onderzoeksmiddelen een effect heeft op verschillende (immunologische) processen.

Dit onderzoek zal worden uitgevoerd in ongeveer 94 gezonde mannelijke en niet-zwangere vrouwelijke vrijwilligers, die geen borstvoeding geven. Het onderzoek bestaat uit maximaal 5 delen, Groep 1 tot en met Groep 5. Of alle 5 groepen uitgevoerd zullen worden hangt af van de resultaten van de vorige groepen.

Groep 1 van het onderzoek bestaat uit twee deelgroepen van elk 9 vrijwilligers.

Groep 2 van het onderzoek bestaat uit 18 vrijwilligers.

Groep 3 van het onderzoek bestaat uit 18 vrijwilligers.

Groep 4 van het onderzoek bestaat uit twee subgroepen van in totaal 15 vrijwilligers.

Groep 5 van het onderzoek bestaat uit 4 deelgroepen met elk in totaal 25

vrijwilligers.

Onderzoeksopzet

Groep 1:

Men krijgt GS-4224, voriconazol en itraconazol als tabletten en capsules via de mond met 240 milliliter (mL) water.

Het eigenlijke onderzoek bestaat uit 1 periode waarin men gedurende 24 dagen (23 nachten) in het onderzoekscentrum zal verblijven.

Groep 2:

Men krijgt GS-4224 en rifampicine als tabletten en capsules via de mond met 240 milliliter (mL) water.

Het eigenlijke onderzoek bestaat uit 1 periode waarin men gedurende 18 dagen (17 nachten) in het onderzoekscentrum zal verblijven.

Groep 3:

Men krijgt GS-4224 en rifabutine als tabletten en capsules via de mond met 240 milliliter (mL) water.

Het eigenlijke onderzoek bestaat uit 1 periode waarin men gedurende 18 dagen (17 nachten) in het onderzoekscentrum zal verblijven.

Groep 4:

Men krijgt GS-4224 en midazolam als tabletten en capsules via de mond met 240 milliliter (mL) water.

Het eigenlijke onderzoek bestaat uit 1 periode waarin men gedurende 13 dagen (12 nachten) in het onderzoekscentrum zal verblijven.

Groep 5:

Men krijgt GS-4224 en GS-9688 als tabletten en capsules via de mond met 240 milliliter (mL) water.

Het eigenlijke onderzoek bestaat uit 1 periode waarin men gedurende 17 dagen (16 nachten) in het onderzoekscentrum zal verblijven.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Zie protocol en ICF's.

Inschatting van belasting en risico

Bloedafnames en/of het inbrengen van een verblijfscanule kunnen pijn doen of een bloeditstorting geven. Het kan ook leiden tot duizeligheid, flauwvallen en in heel zeldzame gevallen tot infectie van de prikplek.

Deze studie bevat periodes van vasten. Vasten kan leiden tot duizeligheid, hoofdpijn, maagklachten en/of flauwvallen.

Alles bij elkaar wordt er niet meer dan 500 mL bloed afgenomen.

Voor het maken van een hartfilmpje worden elektroden (kleine, plastic

pleisters) op bepaalde locaties op de armen, borst en benen geplaatst.

Langdurige toepassing van deze elektroden kan huidirritatie veroorzaken.

Contactpersonen

Publiek

Gilead Sciences, Inc.

Lakeside Drive 333
Foster City CA 94404
US

Wetenschappelijk

Gilead Sciences, Inc.

Lakeside Drive 333
Foster City CA 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) Het vermogen hebben om een **schriftelijk geïnformeerde toestemmingsformulier (ICF) te begrijpen en te ondertekenen, dat moet worden

verkregen voordat de studieprocedures worden gestart

2) 18 tot 45 jaar oud, inclusief, bij de screening

3) Niet-roker. Het gebruik van nicotine of nicotine-bevattende producten moet 90 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel worden gestaakt.

4) Een (BMI) van $\geq 19,0$ en $\leq 30,0$ kg / m² bij screening

Verdere criteria zijn van toepassing.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1) Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven

2) Onderzoeksgeneesmiddel gebruikt binnen 60 dagen voorafgaand aan de studie dosering.

3) Huidig **alcohol- of genotsmiddelen-misbruik dat door de onderzoeker wordt beoordeeld als mogelijk interfererend met de naleving door de proefpersoon of een positieve drug- of alcoholtest bij screening of baseline

4) Een positief testresultaat voor humaan immunodeficiëntievirus type 1 (HIV-1) antilichaam, hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg) of hepatitis C-virus (HCV) antilichaam bij screening

a) Vrijwilligers die HCV Ab-positief zijn, maar een gedocumenteerd negatief HCV-RNA hebben, komen in aanmerking

5) Een positief testresultaat hebben voor auto-antilichamen (ANA > 1:80 en / of SMA > 1:80 en / of AMA > 1:40 en / of anti-TPO > 1:40; of laboratoriumequivalent voor positiviteit)

Verdere criteria zijn van toepassing.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 12-12-2019

Aantal proefpersonen: 94
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: n.a.
Generieke naam: Itraconazol
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: n.a.
Generieke naam: Midazolam
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: n.a.
Generieke naam: Rifabutin
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-10-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-11-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-05-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	06-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2019-003353-28-NL
CCMO	NL71694.056.19