

Een prospectief onderzoek in meerdere centra (B-Sure) ter beoordeling van de duurzaamheid op lange termijn van aanhoudende virologische respons bij deelnemers met chronische hepatitis B met en zonder behandeling met nucleos(t)iden die GSK3228836 in een eerder behandelingsonderzoek hebben ontvangen en erop hebben gereageerd

Gepubliceerd: 08-12-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

• Werkzaamheid: Het beschrijven van de duurzaamheid op lange termijn van aanhoudende virologische respons (SVR), gemeten aan de hand van de tijd tot verlies van SVR bij behandelingsnaïeve deelnemers die een volledige respons bereikten • Werkzaamheid...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Virale infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50532

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

B-Sure

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

Chronische Hepatitis B; Hepatitis B

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GlaxoSmithKline

Overige ondersteuning: GlaxoSmithKline

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronische hepatitis B, Fase IIB, GSK3228836

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

- Tijd vanaf het bereiken van SVR in het vorige

GSK3228836-behandelingsonderzoek tot het verlies van SVR (eerste optreden van HBsAg of HBV DNA-reversie of eerste gebruik van noodmedicatie)

- Tijd vanaf stopzetting van NA tot het verlies van SVR (eerste optreden van HBsAg of HBV DNA-reversie of eerste gebruik van noodmedicatie)

Secundaire uitkomstmaten

- Tijd vanaf stopzetting van NA tot het eerste optreden van HBsAg-reversie of eerste gebruik van noodmedicatie
- Tijd vanaf stopzetting van NA tot het eerste optreden van virologische terugval of eerste gebruik van noodmedicatie
- Tijd vanaf stopzetting van NA tot het eerste optreden van klinische terugval of eerste gebruik van noodmedicatie
- Tijd vanaf stopzetting van NA tot herbehandeling met NA

- Tijd vanaf het bereiken van SVR in het vorige

GSK3228836-behandelingsonderzoek tot het verlies van SVR (eerste optreden van HBsAg of HBV DNA-reversie of eerste gebruik van noodmedicatie)

- Tijd vanaf het einde van behandeling in het vorige

GSK2338836-behandelingsonderzoek tot vertraagde SVR bij afwezigheid van noodmedicatie

- In de subgroep van deelnemers die een vertraagde SVR behalen: Tijd tot het verlies van SVR vanaf het moment van het bereiken van vertraagde SVR

- Bij NA-gecontroleerde deelnemers die de behandeling met NA voortzetten:

- Tijd vanaf het einde van behandeling in het vorige

GSK2338836-behandelingsonderzoek tot vertraagde SVR bij afwezigheid van alle noodmedicatie

- In de subgroep van deelnemers die een vertraagde SVR behalen: Tijd tot het verlies van SVR vanaf het moment van het bereiken van vertraagde SVR

- Bij NA-gecontroleerde deelnemers die de behandeling met NA hebben gestaakt:

- Tijd vanaf stopzetting van NA tot vertraagde SVR, in afwezigheid van herbehandeling met NA

- In de subgroep van deelnemers die een vertraagde SVR behalen na stopzetting van NA: Tijd tot het verlies van SVR vanaf het moment van het bereiken van SVR

- Tijd vanaf stopzetting van NA tot verlies van HBsAg bij afwezigheid van noodmedicatie

- Tijd vanaf stopzetting van NA tot het eerste optreden van virologische terugval of eerste gebruik van noodmedicatie
- Tijd vanaf stopzetting van NA tot het eerste optreden van klinische terugval of eerste gebruik van noodmedicatie
- Tijd vanaf stoppen met NA tot eerste optreden van herbehandeling met NA
- Optreden van anti-HBs (antilichaam tegen HBsAg)
- Optreden van anti-HBe (antilichaam tegen HBeAg)
- Feitelijke waarden en veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde (EoS-bezoek in het hoofdonderzoek) bij elk onderzoeksbezoek in HBsAg, HBV DNA, HBeAg, HBcrAg, HBV RNA-niveaus
- Optreden van mutaties voorafgaand aan GSK3228836 in het hoofdonderzoek en op het moment van virologische doorbraak

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

HBV-infectie, met name chronische infectie, is een belangrijk wereldwijd medisch probleem. Wereldwijd leefden in 2015 naar schatting 257 miljoen mensen met CHB, waarbij slechts 9% van de patiënten werd behandeld. Naar schatting overlijden jaarlijks ongeveer 650.000 mensen aan de complicaties van CHB wereldwijd.

Er is voorgesteld dat de voortdurende productie van hepatitis B virale antigenen door geïnfecteerde hepatocyten interfereert met de immuunklaring van zowel de geïnfecteerde cellen als circulerende virusdeeltjes. In vitro-onderzoeken met menselijke PBMC's hebben aangetoond dat HBsAg de werking van dendritische cellen verstoort en de activering van monocytten remt. Verder wijzen gegevens op de productie van een enorme overmaat aan HBsAg (zogenaamde

niet-infectieuze "subvirale deeltjes") waarschijnlijk fungeert als een lokmiddel voor responsen van gastheerantilichamen. De meeste chronisch geïnfecteerde patiënten produceren antilichamen tegen HBsAg, maar deze kunnen alleen als immuuncomplexen worden gedetecteerd vanwege de grote overmaat aan circulerend antigeen. Men denkt ook dat HBeAg een rol speelt bij het ontwijken van immuunrespons door downregulatie van het aangeboren immuunsysteem. Aangezien het verlies van HBsAg-expressie zelden wordt bereikt terwijl het verlies van HBeAg-expressie optreedt bij een groter deel van de patiëntenpopulatie, lijkt HBsAg de belangrijkste antagonist van immuunklaring te zijn.

Het doel van behandeling van CHB is het verbeteren van de kwaliteit van leven en overleving door progressie van de ziekte naar cirrose, gedecompenseerde leverziekte, HCC of overlijden te voorkomen. Bij zowel HBeAg-positieve als HBeAg-negatieve CHB is het uiteindelijke behandelingseindpunt verlies van detecteerbaar serum HBsAg en serum HBV DNA. Onlangs is een functionele genezing van CHB-infectie goedgekeurd als eindpunt voor nieuwe HBV-behandelingen. Functionele genezing van CHB-infectie wordt gedefinieerd als aanhoudende onderdrukking van serum HBsAg tot seroconversie) en niet-detecteerbaar HBV DNA in serum, na voltooiing van een eindige behandelingskuur.

Eerstelijnsbehandeling voor CHB is behandeling met een NA-behandeling. Hoewel deze antivirale middelen effectief zijn bij het onderdrukken van HBV-replicatie bij zowel HBeAg-positieve als HBeAg-negatieve CHB, en het verbeteren van de prognose van CHB, vallen patiënten vaak terug na stopzetting van de behandeling, met name als geen HBsAg-verlies werd bereikt. Gepegyleerde interferonen (PegIFN's) zijn ook goedgekeurd voor de behandeling van CHB en worden gedoseerd voor een eindige behandelingsduur (meestal tot 48 weken). Vanwege de frequente en soms ernstige bijwerkingen in verband met PegIFN en hoge kosten versus een kleine toename in behandelingsrespons, worden PegIFN's minder vaak gebruikt dan NA's. Percentages van HBsAg-verlies na 12 maanden behandeling met ofwel een NA en/of PegIFN lopen in de meeste onderzoeken over het algemeen uiteen van 0 tot 3%], waarbij incidentele onderzoeken hogere percentages rapporteren, bijvoorbeeld een ongeveer 10% functionele genezing na tenofovir disoproxilfumaraat (TDF)+PegIFN gedurende 48 weken (off-label) [Marcellin, 2016]. De meeste patiënten die behandeld worden bereiken dus geen aanhoudende virologische respons buiten de behandeling en vereisen langdurige en vaak levenslange behandeling om HBV DNA te onderdrukken.

GSK3228836, een antisense oligonucleotide, werd ontworpen om de synthese van HBsAg te remmen zonder een rechtstreeks effect te hebben op cccDNA of geïntegreerd HBV-DNA. GSK3228836 richt zich rechtstreeks op alle HBV-boodschapper ribonucleïnezuren (mRNA's) via door ribonuclease H (RNase H) gemedieerde afbraak, wat resulteert in de vermindering van virale eiwitten, waaronder HBsAg. Behandeling met GSK3228836 maakt het mogelijke om te onderzoeken of verlaging van HBsAg het hervatten van een gastheerimmuunreactie

tegen HBV en geïnfecteerde cellen mogelijk maakt en serum HBsAg kan onderdrukken tot op pro-inflammatoire respons geassocieerd als een klasse-effect te minimaliseren door elke cytosine in de antisense oligonucleotide (ASO)-sequentie te methyleren en de aanwezigheid van CpG-motieven te vermijden die herkend kunnen worden aan patroonherkenningsreceptoren. Er wordt echter verwacht dat GSK3228836 marginale immuunactivatie kan veroorzaken in de lokale omgeving van de lever, die mogelijk niet gemakkelijk detecteerbaar is in de periferie. Op zijn beurt kan de intrinsieke immunostimulerende activiteit van GSK3228836 bijdragen aan de werkzaamheid naast de directe farmacodynamische respons van HBsAg-reductie.

Volledige en gedeeltelijke responders uit eerdere onderzoeken met GSK3228836 zullen toetreden tot dit onderzoek om geobserveerd te worden op duurzaamheid van, late ontwikkeling van en/of terugval van hun responderstatus, inclusief poging tot stopzetting van NA bij deelnemers die waarschijnlijk voordeel zullen ondervinden.

Doel van het onderzoek

- **Werkzaamheid:** Het beschrijven van de duurzaamheid op lange termijn van aanhoudende virologische respons (SVR), gemeten aan de hand van de tijd tot verlies van SVR bij behandelingsnaïeve deelnemers die een volledige respons bereikten
- **Werkzaamheid:** Het beschrijven van de duurzaamheid op lange termijn van aanhoudende virologische respons (SVR) na stopzetting van NA, gemeten aan de hand van de tijd tot verlies van SVR bij NA-gecontroleerde deelnemers die een volledige respons bereikten en de behandeling met NA staakten

Onderzoeksopzet

Dit is een wereldwijde, multicenter, lange termijn follow-up studie die is ontworpen om de duurzaamheid van de werkzaamheid te beoordelen, zoals gemeten door SVR, bij deelnemers die eerder zijn behandeld met GSK3228836 en een volledige of gedeeltelijke respons hadden bereikt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In dit onderzoek wordt geen studiemedicatie toegediend.

Inschatting van belasting en risico

Risico's verbonden aan studieprocedures/tests:

Bloedmonster: patiënt kan zich zwak voelen of lichte pijn, blauwe plekken, irritatie of roodheid van de naald ervaren. In zeldzame gevallen kan een infectie en/of zwelling en roodheid langs een ader ontstaan.

Vragenlijsten

Er is een risico of ongemak van mogelijk verlies van vertrouwelijkheid en/of het emotionele ongemak bij het beantwoorden van sommige vragen.

Contactpersonen

Publiek

GlaxoSmithKline

Great West Road 980
Brentford, Middlesex TW8 9GS
GB

Wetenschappelijk

GlaxoSmithKline

Great West Road 980
Brentford, Middlesex TW8 9GS
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. Deelnemers die eerder ten minste één dosis GSK3228836 hebben gekregen EN
 - a. SVR hebben bereikt (gedefinieerd als HBsAg 24 weken na het eind van de eerdere

onderzoeksbehandeling [GSK3228836 en/of met of zonder gepegyleerd interferon] in afwezigheid van noodmedicatie) en die SVR behielden tot het EoS-bezoek in hun eerdere behandelingsonderzoek (gedefinieerd als volledige responders op GSK3228836 uit het hoofdonderzoek) OF

b. Deelnemers die eerder ten minste 1 dosis GSK3228836 hebben ontvangen en een verlaging van HBsAg van $\geq 1,0 \log_{10}$ IE/ml toonden ten opzichte van de uitgangswaarde van hun behandeling in het onderzoek en ook met HBsAg-niveaus <100 IE/ml en HBV DNA onderzoeksbehandeling [GSK3228836] tot het EoS-bezoek in hun eerdere behandelingsonderzoek zonder noodmedicatie (gedefinieerd als gedeeltelijke responders van GSK3228836 uit het hoofdonderzoek).

2. Deelnemers die met stabiele NA aan het onderzoek beginnen en bereid en in staat zijn om hun NA-behandeling stop te zetten volgens het NA-stopzettingsschema.

3. In staat zijn om ondertekende geïnformeerde toestemming te geven zoals beschreven in sectie 10.1, waaronder naleving van de vereisten en beperkingen vermeld in het formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) en in dit protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Deelnemers die hebben deelgenomen/momenteel deelnemen aan een ander niet-GSK interventioneel klinisch onderzoek waarin HBV-behandeling wordt onderzocht sinds het voltooien van hun behandeling met GSK3228836.

2. Elke aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeksarts of medische monitor, een contra-indicatie vormt voor zijn/haar deelneming aan dit onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-04-2022
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	GSK3228836
Generieke naam:	GSK3228836

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2022
Soort:	Eerste indiening
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2021-000554-26-NL

NCT04954859

NL79112.078.21