

EEN FASE 2, GERANDOMISEERD, ADAPTIEF, OPEN-LABEL PLATFORMONDERZOEK TER BEOORDELING VAN DE WERKZAAMHEID EN VEILIGHEID VAN MEERDERE COMBINATIETHERAPIEËN BIJ DEELNEMERS MET CHRONISCHE HEPATITIS B

Gepubliceerd: 11-03-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

Primair* Inschatten van het effect van NME-combinatietherapieën op het stimuleren van een functionele genezing vergeleken met de controlegroep. Secundair* Karakteriseren van het werkzaamheidsprofiel van NME-combinatietherapieën.* Karakteriseren van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Virale infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50813

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

COMBINATIETHERAPIEËN VOOR CHB

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

1 - EEN FASE 2, GERANDOMISEERD, ADAPTIEF, OPEN-LABEL PLATFORMONDERZOEK TER BEOORDEL ...
1-05-2025

chronische ziekte, virale infectie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Covance

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronische Hepatitis B, Fase II, Gerandomiseerd, Open-Label

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten

* % deelnemers met HBsAg-verlaging 24 weken na EOT.

Secundaire uitkomstmaten

.Secundaire eindpunten

* % deelnemers met HBsAg-verlaging.

* % deelnemers met HBsAg-serumconversie.

* % deelnemers met HBeAg-verlaging (baseline HBeAg-positieve deelnemers).

* % deelnemers met HBeAg-serumconversie (baseline HBeAg-positieve deelnemers).

* % deelnemers met HBV DNA < onderste kwantificatiegrens (LLOQ), < 200 IE/ml en
< 2000 IE/ml.

* Inclusief maar niet beperkt tot: verandering t.o.v. baseline van

kwantitatieve HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc, HBcrAg, HBV RNA en
HBV DNA in de loop der tijd.

* Geschatte PK-parameters van sparse sampling- en populatie-PK-modellen.

* Incidentie, aard en ernst van bijwerkingen en afwijkende laboratoriumwaarden.

- * Analyseren van PK-/PD-gegevens.
- * Relatie tussen ADA-status, PK, veiligheid, PD en werkzaamheid.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een chronische HBV-infectie (gedefinieerd als de voortdurende detectie van HBsAg in serum, dat vooral wordt gekenmerkt door hoge concentraties van circulerend HBV DNA en HBsAg) ontstaat door de aanwezigheid van een viraal reservoir, d.w.z. episomaal covalent gesloten circulair desoxyribonucleïnezuur (cccDNA) in de kern van een geïnfecteerd hepatocyt. Hoewel het inzicht in de biologie van de ziekte HBV is toegenomen, is volledige genezing, d.w.z. eradicatie van cccDNA, momenteel niet mogelijk met de beschikbare behandelingen. Desondanks is duurzame klaring van HBsAg aangetoond als bescherming tegen ziekteprogressie en ontwikkeling van HBV-complicaties waaronder cirrose, leverfalen en HCC. Daarom wordt functionele genezing gedefinieerd als duurzaam, niet-detecteerbaar HBsAg in serum en circulerend HBV DNA, met of zonder serumconversie naar anti-HB's, na afloop van een behandeling van beperkte duur. Een gedeeltelijke genezing blijkt uit duurzame HBV DNA-suppressie in plasma na afloop van de behandeling, maar met aanhoudend detecteerbaar circulerend HBsAg.

Tot de andere klinisch belangrijke eindpunten behoren HBV DNA-suppressie c.q. normalisatie van alanineaminotransferase (ALT), die wijzen op virologische c.q. biochemische reacties op behandelingen. Bij hepatitis B e antigeen (HBeAg)-positieve patiënten wijst HBeAg-serumconversie op een betere prognose, waaronder lagere cirrosepercentages en langzamere ziekteprogressie. Duurzame suppressie van HBV-replicatie, ongeacht de HBeAg-status, wordt in verband gebracht met biochemische remissie, histologische verbetering en minder risico op ziekteprogressie.

Doel van het onderzoek

Primair

- * Inschatten van het effect van NME-combinatietherapieën op het stimuleren van een functionele genezing vergeleken met de controlegroep.

Secundair

- * Karakteriseren van het werkzaamheidsprofiel van NME-combinatietherapieën.
- * Karakteriseren van het PD-profiel van NME-combinatietherapieën.
- * Karakteriseren van de plasma-PK-profielen van NME's.
- * Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van NME-combinatietherapieën.
- * Vaststellen van de aanwezigheid van de PK/PD-relatie.

* Onderzoeken van mogelijke effecten van ADA op NME's en/of IMP, indien van toepassing.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 2, gerandomiseerd, adaptief, open-label, internationaal platformonderzoek met meerdere groepen en in meerdere centra dat is ontworpen voor de evaluatie van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van nieuwe combinatietherapieën, waaronder een of meer NME's bij CHB-patiënten met behouden leverfunctie en zonder significante fibrose/cirrose. Door het platformkarakter kunnen meerdere nieuwe combinatietherapieën worden vergeleken met een gezamenlijke controletherapie en kunnen op latere tijdstippen aanvullende behandelingsgroepen worden toegevoegd.

Dit onderzoek heeft een adaptieve opzet, waardoor aanvullende korter durende behandelingsgroepen kunnen worden gebruikt of bestaande behandelingsgroepen kunnen worden uitgebreid voor NME-combinatietherapieën die een veelbelovende werkzaamheid vertonen. Het platformonderzoek is ook flexibel zodat nieuwe behandelingsgroepen kunnen worden gebruikt om verschillende combinatietherapieën of verschillende patiëntpopulaties kunnen worden onderzocht in afwachting van nieuwe aanvragen en goedkeuringen van gezondheidsinstanties/ethische commissies. Behandelingsgroepen kunnen worden 'gestapeld* ten opzichte van andere behandelingsgroepen om de efficiëntie van het onderzoek te vergroten zodat tijdig tussentijdse gegevens kunnen worden verzameld of om de complexiteit van het uitgevoerde onderzoek te verminderen.

Voor de eerste combinatie worden de deelnemers op Dag 1 willekeurig toegewezen (gerandomiseerd) aan de NME-combinatiegroep (N=30) of de controlegroep (N=30) met behulp van een adaptieve gestratificeerde samplingmethode, gestratificeerd naar HBsAg tijdens de screening (< 1000 IE/ml, $* 1000$ IE/ml), met minimaal 12 deelnemers per groep met een HBsAg tijdens de screening van < 1000 IE/ml. Voor de NME-combinatiegroepen die later aan het platformonderzoek zullen worden toegevoegd, is de toewijzingsverhouding van deelnemers aan de controlegroep afhankelijk van het aantal actief ingeschreven groepen, op voorwaarde dat niet meer dan 17% van de deelnemers willekeurig aan een controlegroep zal worden toegewezen. Daarnaast zal voor daaropvolgende groepen het percentage patiënten met een HBsAg < 1000 IE/ml, $* 1000$ IE/ml binnen elke behandelingsgroep, zoveel mogelijk overeenkomen met die van de eerste combinatiebehandelingsgroep.

De behandelingsduur bedraagt maximaal 48 weken, gevolgd door een follow-up-periode van 48 weken. Een kortere behandelingsduur (12 of 24 weken) voor NME-combinatiegroepen en een 48 weken durende responsafhankelijke therapiegroep (RGT) kan worden toegevoegd op basis van de geplande tussentijdse analyses; vier tussentijdse analyses zijn gepland voor elke behandelingsgroep.

Behandelingsgroepen die een verschil van 30% bereiken, vergeleken met de NUC-controlegroep, voor HBsAg-verlaging bij EOT of in week 12 en 24 van de follow-up (primair eindpunt) kunnen worden uitgebreid om aanvullende werkzaamheids- en veiligheidsgegevens te verzamelen en als hulpmiddel bij de planning van de opzet van het fase 3-onderzoek op basis van de verzamelde gegevens, bijvoorbeeld verrijking voor HBeAg-positieve of HBeAg-negatieve

patiëntpopulaties.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Screening > Lichamelijk onderzoek > Vitale functies > Electrocardiogram (ecg of hartfilmpje) > Echografiescan van de buik > Elastografie van de lever > Bloedafname > Urinemonsters > Ademhalingstest Deze tests kunnen worden herhaald of er kunnen extra monsters worden afgenomen als de laboratoriumresultaten buiten de vereiste waarden vallen. NUC Control arm > Lichamelijk onderzoek > Vitale functies > Elektrocardiogram (ECG) > Echografie van de buik. > Bloedafname > Urinemonsters > Ademhalingstest Deze tests kunnen worden herhaald of er kunnen extra monsters worden afgenomen als de laboratoriumresultaten buiten het vereiste bereik vallen, of als de patient een reactie op de onderzoeksmedicatie vertoont. siRNA + NUC arm > Lichamelijk onderzoek > Vitale functies > Elektrocardiogram (ECG) > Echografie > Bloedafname > Urinemonsters > Ademhalingstest Deze tests kunnen worden herhaald of er kunnen extra monsters worden afgenomen als de laboratoriumresultaten buiten het vereiste bereik vallen, of als de patient een reactie op de onderzoeksmedicatie vertoont. siRNA + PEG-IFN + NUC arm > Lichamelijk onderzoek > Vitale functies > Elektrocardiogram (ECG) > Echografie van de buik > Bloedafname > Urinemonsters > Ademhalingstest Deze tests kunnen worden herhaald of er kunnen extra monsters worden afgenomen als de laboratoriumresultaten buiten het vereiste bereik vallen, of als de patient een reactie op de onderzoeksmedicatie vertoont. siRNA + TRL7 + NUC arm > Lichamelijk onderzoek > Vitale functies > Elektrocardiogram (ECG) > Echografie van de buik > Bloedafname > Urinemonsters > Ademhalingstest Deze tests kunnen worden herhaald of er kunnen extra monsters worden afgenomen als de laboratoriumresultaten buiten het vereiste bereik vallen, of als de patient een reactie op de onderzoeksmedicatie vertoont.

Inschatting van belasting en risico

Er is geen garantie dat de patiënt enig voordeel zal halen uit dit onderzoek, en deelname aan dit onderzoek kan er al dan niet voor zorgen dat de gezondheid van de patiënt verbetert. Informatie uit dit onderzoek kan artsen helpen om meer te leren over de combinatiebehandelingen en de behandeling van chronische HBV-infectie. Deze informatie kan in de toekomst nuttig zijn voor andere patiënten met chronische HBV-infectie of een vergelijkbare aandoening.

Nadelen van deelname aan het onderzoek kunnen zijn:

- mogelijke bijwerkingen van het onderzoeksgeneesmiddel
- mogelijke ongemakken van de metingen tijdens het onderzoek
- (aanvullende) testen
- afspraken die moeten worden bijgewoond
- eventueel confronterende vragenlijsten

Het onderzoeksmiddel en de procedures die in dit onderzoek worden gebruikt kunnen bijwerkingen geven. Roche, de onderzoeksarts en andere artsen kennen echter niet alle bijwerkingen die kunnen optreden. Bijwerkingen kunnen variëren

van licht tot ernstig en kunnen variëren van persoon tot persoon. Sommige bijwerkingen verdwijnen snel nadat de patient is gestopt met de medicatie die ze veroorzaakt. In sommige gevallen kunnen bijwerkingen ernstig zijn (in zeer zeldzame gevallen kunnen ze dodelijk zijn) en kunnen ze lang aanhouden of nooit verdwijnen. De patient dient met uw onderzoeksarts te praten over eventuele bijwerkingen die hij/zij tijdens deelname aan het onderzoek heeft. Iedereen die aan het onderzoek deelneemt zal nauwlettend op bijwerkingen worden gecontroleerd en indien van toepassing daarvoor worden behandeld. De onderzoeksartsen kunnen de patient medicatie geven om eventuele bijwerkingen te helpen verminderen.

Allergische reacties

Bij elke medicatie kunnen allergische reacties optreden in de vorm van jeuk, ademhalingsproblemen, huiduitslag en/of daling van de bloeddruk. In zeer zeldzame gevallen kunnen levensbedreigende allergische reacties optreden. Als de patient symptomen van een mogelijke allergische reactie ondervindt, dient hij/zij onmiddellijk contact met de onderzoeksarts op te nemen, zodat ze de juiste behandeling kunnen krijgen.

Bijwerkingen die mogelijk verband houden met NUC's en PEG-IFN

NUC's en PEG-IFN worden al jaren gebruikt voor het behandelen van chronische HBV-infectie.

* Voor entecavir: https://packageinserts.bms.com/ppi/ppi_baraclude.pdf

De vaakst voorkomende bijwerkingen van entecavir zijn hoofdpijn, vermoeidheid, duizeligheid, misselijkheid en verhoogd leverenzym (ALT). Bij patiënten met HBV kan hun leverziekte verergeren als de behandeling met entecavir voortijdig wordt stopgezet.

* Voor tenofovir alafenamide (TAF): <https://www.vemlidy.com/isi>

Bij patiënten met HBV die met TAF werden behandeld was de vaakst (bij meer dan 10% van de proefpersonen) voorkomende bijwerking hoofdpijn. Bij patiënten met HBV kan hun leverziekte verergeren als de behandeling met TAF voortijdig wordt stopgezet. TAF kan ook de nierfunctie verminderen.

* Voor tenofovir disoproxil fumarate (TDF):

http://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/hiv/viread/viread_patient_pi.pdf

Bij patiënten met HBV die met TDF werden behandeld waren de vaakst gemelde bijwerkingen misselijkheid (9%), buikpijn (>5%), diarree (>5%), hoofdpijn (>5%), duizeligheid (>5%), vermoeidheid (>5%), nasofaryngitis (verkoudheid) (>5%), rugpijn (>5%) en huiduitslag (>5%). Bij patiënten met HBV kan hun leverziekte verergeren als de behandeling met TDF voortijdig wordt stopgezet. TDF kan ook de nierfunctie verminderen.

* Voor gepegyleerd interferon alfa-2a (PEG-IFN):

<https://www.medicines.org.uk/emc/files/pil.1697.pdf>

Bij HBV-patiënten die met PEG-IFN werden behandeld, waren de vaakst voorkomende bijwerkingen pyrexie (54%), hoofdpijn (27%), vermoeidheid (24%), myalgie (26%), alopecia (18%), en anorexie (16%). Over het geheel genomen stopte 5% van de

proefpersonen met HBV met de PEG-IFN-therapie en was bij 40% van de proefpersonen aanpassing van de PEG-IFN-dosis nodig. De meest voorkomende reden voor dosisaanpassing bij proefpersonen die PEG-IFN-therapie kregen was vanwege afwijkende laboratoriumwaarden, waaronder neutropenie (20%), trombocytopenie (13%) en verhoogde concentratie leverenzym (ALT) (11%).

Bijwerkingen die mogelijk verband houden met RO7445482

Therapieën zoals RO7445482, die oligonucleotiden worden genoemd, kunnen gepaard gaan met bepaalde bijwerkingen (zogeneten klasse-effecten) bij dieren of mensen. Bekende klasse-effecten van oligonucleotiden kunnen van invloed zijn op de nieren (de organen waarmee het geneesmiddel wordt verwijderd), de lever (het orgaan waar het geneesmiddel wordt gemetaboliseerd/afgebroken), de huid (op de plaatsen waar het geneesmiddel wordt toegediend) of kunnen immuunreacties uitlokken (zoals griepachtige symptomen of antilichamen tegen het geneesmiddel). RO7445482 is een experimenteel geneesmiddel met beperkte klinische ervaring bij mensen. Om deze reden zijn de bijwerkingen op dit moment nog niet bekend. Er is op dit moment één klinisch onderzoek met RO7445482 gaande (DCR-HBVs-101). Op 25 juni 2020 hadden 30 gezonde vrijwilligers, 9 patiënten met HBV die niet eerder met standaardtherapie werden behandeld en 18 patiënten met chronische HBV die met NUC's werden behandeld RO7445482 of een placebo gekregen (een stof die eruitziet als RO7445482, maar geen medicatie bevat). RO7445482 werd over het algemeen goed verdragen, de meeste bijwerkingen waren licht van aard en waren verdwenen.

De gezonde vrijwilligers kregen enkelvoudige doses RO7445482 of placebo en de vaakst gemelde bijwerkingen waren reacties op de injectieplaats, hoofdpijn, buikpijn, duizeligheid en braken.

De patiënten met HBV kregen enkelvoudige of meervoudige doses RO7445482 of placebo en de vaakst gemelde bijwerkingen waren reacties op de injectieplaats, verhoogde concentraties leverenzymen (ALT, AST en GGT), hoofdpijn en vermoeidheid.

Reacties op de injectieplaats en risico's in verband met toediening van geneesmiddel

Voor SC toediening zal het onderzoeksmiddel via een spuit in de huidlaag in de buik of dij worden toegediend. De patient kan licht ongemak ondervinden tijdens de procedure en er bestaat een kleine kans op infectie of blauwe plekken wanneer de naald (subcutaan) in de buik/dij wordt geplaatst. Reacties op de injectieplaats kunnen op het moment van RO7445482-toediening, binnen 24 uur na toediening of ook later optreden. De meeste reacties op de injectieplaats werden als licht van intensiteit aangemerkt. De vaakst voorkomende symptomen die in het lopende klinische onderzoek over het algemeen werden gemeld waren roodheid, huiduitslag, lokale zwelling, verkleuring en pijn of drukgevoeligheid op de injectieplaats. De arts zal de injectieplaats zorgvuldig beoordelen en alle medische voorzorgsmaatregelen zullen worden genomen om een infectie of complicatie te voorkomen.

Effecten op de lever

In dieronderzoeken (bij muizen) werden een aantal veranderingen in laboratoriumtests m.b.t. leverenzymen waargenomen, maar er werden geen veiligheidssignalen m.b.t. de lever waargenomen bij apen (de aap wordt als het meest relevante dier beschouwd om het risico voor mensen te beoordelen). De onderzoeksarts zal veiligheidstests in het laboratorium uitvoeren om het lever van de patienten te controleren en eventuele complicaties te voorkomen. In het lopende klinische onderzoek werden tussen 2 tot 4 weken na toediening van RO7445482 voorbijgaande verhogingen in leverenzymen waargenomen bij patiënten met HBV die niet eerder waren behandeld met standaardtherapie. Deze verdwenen tijdens de follow-upperiode zonder dat hiervoor behandeling nodig was.

Andere potentiële klasse-effecten van oligonucleotiden
Tot op heden is uit onderzoeken bij dieren (muizen en apen) gebleken dat RO7445482 niet gepaard ging met veranderingen in nierfuncties. In de lopende onderzoeken werden geen geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen m.b.t. de nieren, veranderingen in laboratoriumparameters m.b.t. de nieren of afwijkingen bij microscopisch urine-onderzoek gemeld. De onderzoeksarts zal veiligheidstests in het laboratorium uitvoeren om de nieren van de patienten te controleren en zo eventuele complicaties te voorkomen. Op basis van informatie uit dieronderzoeken en over andere vergelijkbare geneesmiddelen wordt RO7445482 geacht een laag risico te hebben als het gaat om het uitlokken van immuunreacties (reacties van het systeem in het lichaam dat infecties bestrijdt). De onderzoeksarts zal de patient na de toediening van het onderzoeksmiddel controleren op onmiddellijk optredende reacties. Alle deelnemers zullen nauwlettend worden gecontroleerd.

Onbekende risico's:

RO7445482 kan andere bijwerkingen (inclusief ernstige bijwerkingen) hebben die momenteel niet bekend zijn. Deze zouden kunnen optreden bij langetermijnbehandeling of bij gebruik in combinatie met andere medicatie. Dergelijke bijwerkingen zijn niet altijd te voorspellen. Als nieuwe informatie wordt ontdekt die van invloed zou kunnen zijn op de beslissing van de patient om met het onderzoek door te gaan, zal de patient hierover tijdig worden ingelicht, zodat de patient kan beslissen of hij/zij wil doorgaan.

Bijwerkingen die mogelijk verband houden met RO7020531

RO7020531 is een experimentele medicatie die vanaf 1 mei 2020 is toegediend aan 88 gezonde vrijwilligers, 24 HBV-patiënten en 56 Chinese gezonde vrijwilligers in twee klinische onderzoeken, waarvan er op dit moment één loopt. De patient zal worden ingelicht over eventuele bijkomende bijwerkingen die kunnen optreden in dit lopende onderzoek. Met betrekking tot de meeste patiënten gold dat de onderzoeksmedicatie veilig was en redelijk goed werd verdragen. Negentien (van de 72) proefpersonen die meerdere doses RO7020531 van 140 mg of meer kregen, hadden griepachtige symptomen (zoals koorts, lichaamspijn, hoofdpijn, rillingen, duizeligheid en misselijkheid). Bij sommige proefpersonen kunnen griepachtige symptomen terugkomen bij de volgende toediening. Doorgaans kunnen deze symptomen echter worden weggenomen met een koortsverlagende behandeling

(bijv. paracetamol). Bij sommige proefpersonen met griepachtige symptomen kan ook het aantal bloedcellen tijdelijk afnemen. Binnen 24-48 uur na toediening is het aantal bloedcellen echter weer normaal. Aangezien RO7020531 activering van het immuunsysteem veroorzaakt, zal het lichaam van de patient een aantal moleculen (zogenoemde cytokinen) produceren, inclusief interferon-*. Een aangepaste versie van interferon-* wordt op dit moment gebruikt als behandeling voor HBV. Hoewel RO7020531 lagere concentraties interferon-* induceert en gedurende een kortere periode wordt toegediend, bestaat de mogelijkheid dat het middel een vergelijkbaar spectrum aan bijwerkingen veroorzaakt, die de patient hier aantreft: <https://www.medicines.org.uk/emc/files/pil.8244.pdf>

In zeldzame gevallen bestaat de kans dat medicatie met een vergelijkbaar werkingsmechanisme als RO7020531 overmatige activering van het immuunsysteem veroorzaakt (een extreme vorm van griepachtige symptomen, inclusief koorts). Dit kan een potentieel levensbedreigende aandoening veroorzaken die kan leiden tot bloeddruk daling en toxiciteit voor de organen, waardoor de patient in het ziekenhuis moet worden opgenomen. RO7020531 is toegediend aan 168 gezonde vrijwilligers/HBV-patiënten, van wie er 96 doses kregen die 140 mg of hoger waren, wat vergelijkbaar is met de voor dit onderzoek te gebruiken dosis (150 mg), en bij geen enkele deelnemer was sprake van deze aandoening.

Risico's van de onderzoeksprocedures

- Bloedafname

Tijdens dit onderzoek worden kleine hoeveelheden bloed afgenomen uit een ader en gebruikt voor tests waardoor uw onderzoeksartsen kunnen zien hoe het met de patient gaat. Het afnemen van bloed kan pijn veroorzaken op de plaats waar de naald wordt ingebracht en er is een klein risico op blauwe plekken of een infectie op de plaats waar de naald wordt ingebracht. In zeer zeldzame gevallen kan een verstopping van de ader of een klein zenuwletsel optreden, wat resulteert in gevoelloosheid en pijn. Dit zal echter na verloop van tijd verdwijnen. Bij sommige mensen kan het afnemen van bloed leiden tot duizeligheid, maagklachten of flauwvallen. Op dagen waarop er verschillende bloedafnames plaatsvinden kan de onderzoeksverpleegkundige een canule (klein plastic buisje) gebruiken dat in de arm van de patient wordt ingebracht met behulp van een kleine naald. Deze canule blijft de hele dag op zijn plaats en zal worden verwijderd voordat de patient 's avonds naar bed gaat. Er is een kleine kans op infectie door een canule in de arm aan te brengen, maar alle medische voorzorgsmaatregelen zullen worden genomen om een infectie te voorkomen.

- Elektrocardiogram (ECG)

Er worden hierbij tijdelijk kleine zachte plakkers op verschillende delen van het lichaam aangebracht. Er is geen sprake van pijn of ongemak tijdens een ECG. Het kan echter zijn dat het huidgebied waar de ECG-plakkers worden aangebracht, geschoren moet worden, en de plakkers kunnen een huidreactie, zoals roodheid of jeuk, veroorzaken. Het verwijderen van de plakkers kan plaatselijk irritatie van de huid en/of haarverlies veroorzaken (zoals bij het verwijderen van een pleister).

- Leverbiopsie

Als bij de patient sprake is van sterke en aanhoudende verhogingen in het leverenzym ALT kan de arts voorstellen om een leverbiopsie uit te voeren (als deze procedure voor de klinische toestand als relevante beoordeling wordt beschouwd). Als een leverbiopsie moet worden uitgevoerd, moet de patient mogelijk een paar uren in het ziekenhuis blijven. Bij de procedure wordt de huid boven de lever met een lokaal verdovingsmiddel gevoelloos gemaakt, waarna een naald door de huid in de lever wordt gebracht en een kleine hoeveelheid leverweefsel wordt verwijderd. Een specialist zal het weefsel onder een microscoop zorgvuldig onderzoeken. De procedure gaat gepaard met wat ongemak. Dit ongemak houdt normaal gesproken niet langer dan een paar uur aan. De risico's omvatten bloedingen op de biopsieplaats, significante bloedingen die bloedtransfusie of chirurgie nodig maken om de bloedingen onder controle te brengen (zelden), doorboring van inwendige organen (zelden) en overlijden (zeer zelden).

- Mogelijke risico's in verband met verlies van privacy

Hoewel de genetische informatie geen persoonlijke identificatiegegevens zal bevatten, bestaat er een zeer klein risico dat deze kan worden gekoppeld aan een externe openbare database en kan worden gebruikt om de patient en zijn/haar bloedverwanten te helpen identificeren. Omdat sommige genetische verschillen kunnen helpen om toekomstige gezondheidsproblemen bij de patient of zijn/haar bloedverwanten te voorspellen, zou deze informatie interessant kunnen zijn voor zorgverleners, levensverzekeringsmaatschappijen en andere partijen. Het is mogelijk dat de genetische informatie zodanig wordt gebruikt dat dit bij de patient of zijn/haar familie leed veroorzaakt, bijvoorbeeld door te onthullen dat de patient of een bloedverwant een genetische ziekte heeft. Roche gebruikt een groot aantal waarborgen om de privacy te beschermen. Er kan echter geen absolute garantie worden gegeven dat uw identiteit nooit bekend zal worden.

Contactpersonen

Publiek

Covance

Avenue Marcel Thiry 77
Bruxelles 1200
BE

Wetenschappelijk

Covance

Avenue Marcel Thiry 77
Bruxelles 1200

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patiënten komen alleen voor het onderzoek in aanmerking als aan alle volgende inclusiecriteria wordt voldaan:

Geïnformeerde toestemming

1. In staat en bereid zijn om schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven en om zich aan het onderzoeksprotocol te houden volgens de regelgeving van de Internationale Raad voor Harmonisatie (ICH) en lokale regelgeving.

Leeftijd

2. 18 tot en met 65 jaar oud op het moment van ondertekening van het geïnformeerde toestemmingsformulier.

Gewicht

3. Body-mass index (BMI) tussen 18 en 32 kg/m².

Type deelnemers en ziektekenmerken

4. Deelnemers met CHB-infectie (HBsAg-positief gedurende * 6 maanden) die worden behandeld met NUC-monotherapie (entecavir of tenofovir alafenamide/disoproxilfumaraat) gedurende * 12 maanden, en behandeld met dezelfde NUC-behandeling gedurende * 3 maanden vóór de screening.

5. HBV DNA onder de onderste kwantificatiegrens (LLOQ) of < 20 IE/ml gedurende > 6 maanden vóór de screening en bevestigd tijdens de screening.

6. Alaninetransaminase (ALT) * 1,5 x bovengrens van normaal (ULN) gedurende > 6 maanden vóór de screening en bevestigd tijdens de screening

7. Laboratoriumwaarden tijdens de screening (hematologie, chemie, urineanalyse) binnen het normale bereik, of niet beschouwd als klinisch significant door de onderzoeker en Medical Monitor.

Geslacht

8. Mannelijke en vrouwelijke deelnemers:

De vereisten m.b.t. anticonceptie en onthouding zijn bedoeld om blootstelling van een embryo aan de onderzoeksbehandeling te voorkomen. Daarom moet de betrouwbaarheid van seksuele onthouding bij inschrijving van vrouwen worden bepaald in relatie tot de duur van het klinisch onderzoek en de gewenste en gebruikelijke levensstijl van de deelnemer. Periodieke onthouding (bijv. kalender-, ovulatie-, symptothermale of postovulatiemethode) en voortijdige terugtrekking zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethodes om blootstelling van de foetus/embryo aan het geneesmiddel te voorkomen.

Aan de volgende anticonceptievereisten moet worden voldaan, tenzij anderszins vermeld in de betreffende bijlage voor elke behandelingsgroep.

a) Vrouwelijke deelnemers:

Vrouwelijke patiënten komen voor deelname in aanmerking als zij niet zwanger zijn, geen borstvoeding geven en ten minste aan één van de volgende voorwaarden voldoen:

- * vrouwen die geen kinderen kunnen krijgen (Women of non-childbearing potential, WONCBP).
 - * vrouwen die kinderen kunnen krijgen (Women of childbearing potential, WOCBP), die:
 - * instemmen met onthouding (afzien van heteroseksueel geslachtsverkeer) of gebruik van zeer effectieve anticonceptiemethodes die resulteren in een faalpercentage van $< 1\%$ per jaar tijdens de behandelingsperiode en gedurende ten minste 6 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel. Voorbeelden van anticonceptiemethodes met een faalpercentage $< 1\%$ per jaar zijn afsluiting van beide eileiders, sterilisatie van de man, bewezen goed gebruik van hormonale anticonceptiva die ovulatie voorkomen, hormoonspiraaltjes en koperspiraaltjes.
 - * een negatieve zwangerschapstest tijdens de screening hebben (Dag -14 tot -7).
- Daarnaast moet WOCBP bereid zijn om elke drie maanden tot aan het eind van het onderzoek een urinezwangerschapstest te ondergaan.

b) Mannelijke deelnemers:

Tijdens de behandelingsperiode en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis onderzoeksmiddel stemmen in met:

- * onthouding (afzien van heteroseksueel geslachtsverkeer) of gebruik van anticonceptiemiddelen zoals een condoom plus een extra anticonceptiemethode die samen leiden tot een faalpercentage van $< 1\%$ per jaar, met een partner die kinderen kan krijgen (WOCBP).
- * met een zwangere vrouwelijke partner, onthouding (afzien van heteroseksueel geslachtsverkeer) of gebruik van anticonceptiemiddelen zoals een condoom om blootstelling van de embryo te voorkomen.
- * afzien van spermadonaties.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deelnemers worden van het onderzoek uitgesloten als zij aan één of meer van de volgende exclusiecriteria voldoen:

Medische aandoeningen

1. Vrouwen die zwanger zijn (positieve zwangerschapstest) of borstvoeding geven.
2. Co-infectie met andere pathogenen zoals hepatitis A (HAV), hepatitis C (HCV), hepatitis D (HDV), hepatitis E (HEV) of humaan immunodeficiëntievirus (HIV).
3. Voorgeschiedenis van cirrose of huidig bewijs van significante leverfibrose of -cirrose (F3 of hoger bij leverbiopsie, $\geq 7,4$ kPa bij transiënte elastografie, $> 1,32$ m/s bij Acoustic Radiation Force Impulse [ARFI]-elastografie of $> 3,13$ kPa bij magnetische resonantie [MR] elastografie) of gedecompenseerde leverziekte (bv. ascites, leverencefalopathie). De leverbiopsie of transiënte/ARFI-MR-elastografie moet binnen 6 maanden vóór randomisatie zijn uitgevoerd.
4. Voorgeschiedenis of vermoeden van hepatocellulair carcinoom (HCC) (bv. verhoogde α -fetoproteïne [AFP]-waarden, of vermoedelijke laesies op buikecho's of andere beeldvorming etc.).
5. Schildklierziekte die slecht onder controle wordt gehouden met voorgeschreven medicatie of klinisch relevante abnormale schildklierfunctietests (thyroïdstimulerend hormoon [TSH], vrij tri-jodothyronine [FT3], vrij thyroxine [FT4]) tijdens de screening, naar het oordeel van de onderzoeker en Medical Monitor.
6. Klinisch significante andere ziekte dan CHB waardoor de deelnemers, naar het oordeel van de onderzoeker, niet voor het onderzoek geschikt is.
7. Reeds bestaande hartziekte die volgens de onderzoeker het risico van de deelnemer voor deelname aan het onderzoek zou vergroten.
8. Voorgeschiedenis van alcohol- en/of drugsmisbruik binnen één jaar na randomisatie.
9. Voorgeschiedenis van in het verleden (in de afgelopen 6 maanden) of momenteel uitgevoerde systemische anti-neoplastische (inclusief bestraling) of immunosuppressiva (inclusief biologische immunosuppressiva) of immuunmodulerende behandeling (inclusief niet-biologische orale immuunmodulerende geneesmiddelen, bv. methotrexaat > 25 mg per week, azathioprine $> 3,0$ mg/kg/dag of 6-mercaptopurine $> 1,5$ mg/kg/dag) voor kwaadaardige of niet-kwaadaardige stoornissen.
10. Neemt momenteel, of in de 3 maanden vóór Dag 1, systemische corticosteroïden met een hoge dosering (bv. 40 mg prednisolon per dag gedurende) > 7 dagen of met een lage dosering (bv. 20 mg prednisolon per dag gedurende) > 14 dagen.

Diagnostische beoordelingen

11. Elektrocardiogram (ECG) met klinisch significante afwijkingen, waaronder QTcF-interval (QT gecorrigeerd met de formule van Fridericia) ≥ 450 msec voor mannen en ≥ 470 msec voor vrouwen tijdens de screening.
12. Laboratoriumparameters tijdens de screening:
 - a. hemoglobine < 12 g/dl (vrouwen) of < 13 g/dl (mannen); trombocyten $<$ onderste grens van normaal (LLN); international normalized ratio (INR) $> 1,1$.

- b. Albumine < 3 g/dl; totale bilirubine > ULN (uitzondering: syndroom van Gilbert).
- c. Positieve resultaten voor anti-mitochondriale antistoffen (AMA > 1:80), antinucleaire antistoffen (ANA >1:80), anti-gladde spier antistoffen (ASMA > 1:40) of anti-thyroidperoxidase antistoffen (a-TPO >10).
- d. Aantal witte bloedcellen < 2500 cellen/mm³; aantal neutrofielen < 1500 cellen/mm³ (<1000 cellen/mm³ indien beschouwd als een fysiologische variant bij een deelnemer van Afrikaanse afkomst).
- e. Glomerulaire filtratiesnelheid (GFR; gemeten met Modification of Diet in Renal Disease [MDRD]) < 60 ml/min.
- f. Positieve test voor drugsmisbruik (inclusief recreatieve drugs) en/of positieve alcoholtest tijdens de screening. Bij een positief testresultaat voor cannabinoïden is deelname afhankelijk van het oordeel van de onderzoeker.

Ervaring in voorafgaand/gelijktijdig klinisch onderzoek

13. Eerdere behandeling met een onderzoeksmiddel voor HBV in de 6 maanden vóór de screening.

14. Geen geneesmiddelen of voedingsstoffen kunnen innemen die zijn vermeld in de gedeelten Verboden medicatie en verboden voeding in de bijlage van de betreffende behandelingsgroep.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	PEG-IFN
Generieke naam:	Pegasys 180 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	RO7020531
Generieke naam:	RO7020531

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

	Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2019-002086-35-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04225715
CCMO	NL76220.000.21