

EEN VOOR DE SPONSOR OPEN, VOOR DE ONDERZOEKER GEBLINDEERD, VOOR DE PROEFPERSOON GEBLINDEERD, MULTICENTER, PLACEBOGECONTROLEERD FASE I-ONDERZOEK TER EVALUATIE VAN DE VEILIGHEID, VERDRAAGBAARHEID, FARMACOKINETIEK EN FARMACODYNAMIEK VAN ORALE TOEDIENING VAN R07020531: (1). ENKELVOUDIGE EN MEERVOUDIGE TOENEMENDE DOSES BIJ GEZONDE MANNELIJKE EN VROUWELIJKE PROEFPERSONEN; (2). 6 WEKEN DURENDE BEHANDELING VAN VIROLOGISCH ONDERDRUKTE PATIËNTEN MET CHRONISCHE HEPATITIS B-VIRUSINFECTIE

Gepubliceerd: 19-09-2017 Laatst bijgewerkt: 15-04-2024

De primaire doelstelling is:* Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van 6 weken behandeling met R07020531 dat oraal wordt toegediend bij virologisch onderdrukte patiënten met chronische hepatitis B (CHB).De secundaire doelstellingen zijn...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55546

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RO7020531

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen
- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

Chronische Hepatitis B-virusinfectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Covance

Overige ondersteuning: Sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronisch, Hepatitis-B, RO7020531

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

VEILIGHEIDSUITKOMSTMATEN

* Incidentie en ernst van ongewenste voorvallen (adverse events, AE's)

* Incidentie van laboratoriumafwijkingen op basis van testuitslagen m.b.t.

hematologie, klinische chemie (inclusief leverfunctietests), stolling en

urineanalyse.

* Incidentie van afwijkingen in vitale functies (bloeddruk, polsfrequentie, ademhalingsfrequentie en lichaamstemperatuur) of ecg (PR [PQ], QRS, QT, QTcF).

Er zal een gedetailleerde medische voorgeschiedenis worden opgenomen en een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd op de tijdstippen die in het SvB zijn aangegeven. De lengte zal alleen worden genoteerd bij screening.

AE*s en begeleidende medicatie zullen gedurende het gehele onderzoek (screening tot en met opvolging) worden gecontroleerd zoals aangegeven in het richtsnoer van de International Conference on Harmonization (ICH).

Gedurende het gehele onderzoek naar CHB-patiënten (deel 2) zal controle op opflakkingen van leverziekte plaatsvinden.

FARMACOKINETISCHE UITKOMSTMATEN

* Er zal samenvattende beschrijvende statistiek worden berekend van PK-parameters in plasma voor RO7020531, de belangrijkste actieve metaboliet RO7011785 en verdere metabolieten waaronder RO7018822 en RO7033805. Deze parameters zijn C_{max}, T_{max}, AUC_{inf}, AUC_{last} en t_{1/2} en worden per dosiscohort gepresenteerd, inclusief gemiddelde, standaardafwijking (SD), variatiecoëfficiënt (CV), medianen en bereiken.

* De totale hoeveelheid van RO7020531, de belangrijkste actieve metaboliet RO7011785 en verdere metabolieten, waaronder RO7018822 en RO7033805, in urine gedurende een periode van 24 uur zullen worden berekend en in tabellen en

lijsten worden vermeld.

* In deel 2 zal spaarzame monsterafname m.b.t. tenofovir (inclusief tenofoviralfenamide, indien goedgekeurd voor HBV en van toepassing), entecavir, adefovir en telbivudine plaatsvinden. Indien van toepassing zullen tabellen en lijsten van deze concentraties worden geboden.

FARMACODYNAMISCHE UITKOMSTMATEN

* Er zullen bloedmonsters worden afgenomen om een aantal PD-uitkomstmaten te evalueren, waaronder de eiwit- en metaboolmarkers (neopterine, IFN-alfa, IP-10, TNF-alfa, IL-6, IL-10, IL-12p40), en markers van transcriptionele responsen (ISG15, OAS-1, MX1 en TLR7) en immunofenotypering. Immunofenotypering zal worden uitgevoerd door middel van flow-cytometrie en omvat bepaling van het aantal en percentage TBNK (T-cellen, B-cellen en NK-cellen) en myeloïde en plasmacytoïde dendritische cellen (pDC's).

* Extra PD-bepalingen (eiwitten en mRNA) kunnen zo nodig aan de hierboven vermelde bepalingen worden toegevoegd.

VERKENNENDE UITKOMSTMATEN

* Bij alle GV's/patiënten zullen monsters voor klinische genotypering worden afgenomen.

* In bepaalde centra kunnen voor deel 1 MTD en deel 2 markers voor

B-celactivatie worden geëvalueerd.

* Een panel van T-celmarkers kan via de bloedmonsters voor immunofenotypering worden beoordeeld.

Patiënten met chronische hepatitis B

Antivirale uitkomstmaten m.b.t. HBV

De antivirale uitkomstmaten voor dit onderzoek zijn:

- * HBV-DNA (kwantitatief)
- * HBsAg (kwalitatief)
- * HBsAg (kwantitatief)
- * Hepatitis B-envelopantigeen (HBeAg) (kwalitatief)
- * Anti-HBe- en anti-HBs-antilichaamstatus.
- * Er kunnen verdere verkennende biomarkers zoals

HBsAg/anti-HBsAg-complexconcentratie, HBeAg-concentratie (semikwantitatieve beoordeling op basis van signalen in de HBeAg-test), HBcAg, anti-HBc-antilichaam en totale nucleïnezuren (TNA) worden beoordeeld op de tijdstippen die zijn aangegeven in het SvB als evaluatie van mogelijk voorspellende markers van therapeutische respons, in combinatie met de hierboven vermelde virale parameters.

Uitkomsten van antivirale respons omvatten kwantitatieve HBeAg-afname, verlies van HBeAg, ontwikkeling van anti-HBe, HBeAg-seroconversie (verlies van HBeAg en aanwezigheid van anti-HBe), kwantitatieve HBsAg-afname, verlies van HBsAg, ontwikkeling van anti-HBs, HBsAg-seroconversie (verlies van HBsAg en aanwezigheid van anti-HBs) en instandhouding van HBV-DNA-concentratie van

minder dan 90 IE/ml (aan het einde van de behandelingsperiode en aan het einde
5 - EEN VOOR DE SPONSOR OPEN, VOOR DE ONDERZOEKER GEBLINDEERD, VOOR DE PROEFPERSOON ...
29-06-2025

van de opvolgingsperiode).

Bij elke patiënt met een virologische doorbraak zal controle op virusresistentie plaatsvinden.

Secundaire uitkomstmaten

Andere verkennende uitkomstmaten

Andere verkennende uitkomstmaten voor deel 2 van dit onderzoek zijn onder andere de volgende:

* Op dag -1 kan ex-vivostimulatie van monsters volbloed plaatsvinden. Monsters kunnen met behulp van de Truculture-methode worden geanalyseerd op cytokine-/chemokineproductie.

* Er kan globale genexpressieanalyse worden uitgevoerd voor geselecteerde RNA-monsters uit vol bloed die zijn afgenomen op de tijdstippen die zijn aangegeven in het SvB, om markers of 'signatures' te identificeren die mogelijk voorspellend zijn voor antivirale responsen.

* Veranderingen in T-, B-, NK, pDC- en mDC-cellen kunnen worden onderzocht op hun mogelijk voorspellende waarde voor behandeling met RO7020531.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

1.1 ACHTERGRONDINFORMATIE OVER DE ZIEKTE

Chronische hepatitis B (CHB) en de gevolgen hiervan zijn wereldwijd belangrijke problemen binnen de gezondheidszorg. Ondanks de invoering van effectieve

6 - EEN VOOR DE SPONSOR OPEN, VOOR DE ONDERZOEKER GEBLINDEERD, VOOR DE PROEFPERSOON ...

29-06-2025

vaccinatie in veel landen is hepatitis B één van de meest voorkomende infectieziekten in de wereld. Naar schatting zijn meer dan 2 miljard mensen (een derde van de wereldbevolking) op enig moment in hun leven geïnfecteerd met het hepatitis B-virus (HBV) en zijn 240 miljoen mensen nu chronisch geïnfecteerd (WHO 2002, WHO 2016). Bijna 25% van alle chronische HBV-dragers ontwikkelt ernstige leverziekten zoals chronische hepatitis, cirrose en primair hepatocellulair carcinoom. Elk jaar overlijden meer dan 686.000 mensen aan de gevolgen van hepatitis B (WHO 2016).

De endemiciteit van HBV varieert aanzienlijk per regio, waarbij Oost-Azië en Afrika ten zuiden van de Sahara een CHB-prevalentie van meer dan 8% hebben (Ott et al. 2012). In deze sterk endemische gebieden is de meest voorkomende manier van overdracht via perinatale infectie, en heeft tot 90% van de bevolking serologische aanwijzingen voor eerdere infectie (Alter et al. 2003). Hoewel de prevalentieniveaus in ontwikkelde landen relatief laag zijn, heeft immigratie uit sterk endemische regio's een significante invloed gehad op de lokale behoefte aan therapie, en op dit moment ondervinden ook landen met lage endemiciteit de last van CHB (Wasley et al. 2010).

HBV behoort tot de Hepadnaviridae-familie. Het is een deels dubbelstrengs-DNA-virus met ongeveer 3200 basenparen. Het transcriptiesjabloon van HBV is het covalent gesloten circulaire DNA (cccDNA), dat zich in de levercelkern bevindt als een minichromosoom (Locarnini et al. 2010). Er zijn verschillende HBV-subtypes vastgesteld. De meeste patiënten met CHB zijn geïnfecteerd met de 'wild-type'-stam van HBV, die grote hoeveelheden van het hepatitis B-envelopantigeen (HBeAg) produceert, wat resulteert in de HBeAg-positieve vorm van CHB. Bij een aanzienlijk percentage patiënten overheersen later in het beloop van de ziekte varianten van het virus, die een verminderd vermogen hebben om HBeAg te produceren. Een andere serologische marker, hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg), is een belangrijk kenmerk van de infectie en blijft aanhoudend positief bij CHB-patiënten. Er is een correlatie tussen de aanwezigheid van HBsAg en de uitkomst bij patiënten, waarbij de HBsAg-concentratie voorspellend is voor de ernst van de fibrose, de ontwikkeling van hepatocellulair carcinoom en de overlevingspercentages (Fattovich et al. 1998, Tseng et al. 2012, Martinot-Peignoux et al. 2013).

HBV is niet cytopathisch: zowel leverschade als virusbestrijding zijn immunogemedieerd (Trepo et al. 2014). De klinische uitkomst van infectie is afhankelijk van het complexe samenspel tussen HBV-replicatie en zowel de aangeboren als de adaptieve immuunresponsen. De overheersende oorzaak van de virale persistentie en pathogenese op lange termijn van HBV-gerelateerde leverziekte is de ontwikkeling van een inefficiënte antivirale respons op de virale antigenen (Bertoletti et al. 2012).

De op dit moment beschikbare behandelingen voor CHB omvatten interferon (IFN), gepegyleerd interferon (PEG-IFN), en nucleos(t)ide-analogen (NUC): lamivudine, adefovir, entecavir, tenofovir en telbivudine (Papatheodoridis et al. 2012; Sarin et al. 2016; Terrault et al. 2016). Hoewel met deze therapieën

langetermijneffecten bij het verlagen van de HBV-DNA-concentratie worden bereikt, kan chronische HBV-infectie niet volledig worden uitgeroeid met op dit moment goedgekeurde therapeutica vanwege de persistentie van cccDNA in de kern van geïnfecteerde hepatocyten (Lucifora et al. 2014). Bij deze behandelingen zijn de percentages HBsAg-klaring en -seroconversie, die worden geassocieerd met verminderde of teruggedrongen cirrose en preventie van HCC-ontwikkeling, laag (<15% HBsAg-seroconversie na 1 tot 5 jaar follow-up) (Chang et al. 2010, Marcellin et al. 2013). Daarnaast omvatten de noemenswaardige tekortkomingen van huidige HBV-behandelingen het gebruik van NUC*s gedurende onbepaalde tijd en het risico op virusresistentie bij sommige NUC-behandelingen, terwijl PEG-IFN-therapie slecht wordt verdragen en een aanzienlijk percentage patiënten geen virologische respons vertoont (Papatheodoridis et al. 2008).

Vanwege de therapeutische beperkingen van de op dit moment beschikbare middelen voor de behandeling van HBV-infectie bestaat er behoefte aan nieuwe behandelingen voor CHB die kunnen zorgen voor klinische genezing (HBsAg-verlies) en aanhoudende suppressie van HBV-replicatie (Wang en Chen 2014).

Toll-like-receptoren (TLR's) zijn een familie van pathogeen-herkende receptoren die de aangeboren immuunrespons activeren. Stimulatie van TLR's leidt tot de afgifte van meerdere cytokinen, waaronder IFN type I en type II, tot de inductie van routes en enzymen die intracellulaire pathogenen vernietigen, en tot de rijping van professionele antigeen-presenterende cellen, wat resulteert in activatie van de adaptieve immuunrespons (Iwasaki en Medzhitov 2004). Tot op heden zijn 11 functionele TLR*s geïdentificeerd bij mensen. De meeste TLR's bevinden zich in het plasmamembraan, behalve TLR3, TLR7, TLR8 en TLR9, die intracellulair tot expressie worden gebracht, met name in endosomen. TLR7-receptoren zijn in staat om viruscomponenten te herkennen en om IFN-productie en stroomafwaartse responsen teweeg te brengen (Lester en Li 2014).

Er zijn een aantal kleinmoleculaire agonisten voor TLR7 geïdentificeerd (Horscroft et al. 2012). De stimulatie van TLR7 medieert een endogene IFN type I-respons, wat cruciaal is bij de ontwikkeling van een brede, effectieve en beschermende immuniteit tegen hepatitisvirussen (Horscroft et al. 2012, Funk et al. 2014). Vergeleken met PEG-IFN-therapie induceert behandeling met een TLR7-agonist bredere immunomodulerende effecten die waarschijnlijk zullen leiden tot effectievere bestrijding en functionele genezing van chronische HBV-infectie (Strader et al. 2004, Isogawa et al. 2005). TLR7-agonisten induceren de productie van meerdere isotypen van IFN vanuit plasmacytoïde dendritische cellen (pDC*s) waarvan in vitro is aangetoond dat ze additieve of synergetische antivirale effecten hebben in vergelijking met exogeen PEG-IFN.

1.2 ACHTERGRONDINFORMATIE OVER RO7020531

RO7020531, een orale dubbele prodrug van de TLR7-specifieke agonist, RO7011785, wordt ontwikkeld voor de behandeling van patiënten met CHB. Voor orale toediening van de TLR7-agonist RO7011785 is voor een prodrug-benadering gekozen om de biologische beschikbaarheid te verbeteren en de TLR7-activatie in het maag-darmkanaal (GI-kanaal) te beperken, die gepaard kan gaan met GI-onverdraagbaarheid. Niet-klinische onderzoeken met RO7020531 wijzen erop dat dit snel wordt omgezet in de actieve metaboliet RO7011785. Gegevens uit in-vivo-onderzoeken met RO7020531 en in-vitro-onderzoeken met RO7011785 ondersteunen immuunactivatie als werkingsmechanisme.

Zie de onderzoekersbrochure (IB) van RO7020531 voor informatie over niet-klinische onderzoeken.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is:

* Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van 6 weken behandeling met RO7020531 dat oraal wordt toegediend bij virologisch onderdrukte patiënten met chronische hepatitis B (CHB).

De secundaire doelstellingen zijn:

* Onderzoeken van de plasma-PK van RO7020531, de belangrijkste actieve metaboliet RO7011785 en verdere metabolieten, waaronder RO7018822 en RO7033805, bij patiënten met CHB.

* Onderzoeken van de PD-markers van TLR7-activatie, waaronder cytokinen en door interferon gestimuleerde genen (ISG's), na toediening van RO7020531 bij patiënten met CHB.

De verkennende doelstelling voor deel 2 (patiënten met CHB) is:

Onderzoeken van het antivirale effect van 6 weken behandeling met RO7020531 bij virologisch onderdrukte patiënten met CHB.

Onderzoeksopzet

Deel 2 zal beginnen nadat het GV-MTD-gedeelte van deel 1 is voltooid. Dit is een multicenter, gerandomiseerd, voor de sponsor open, voor de onderzoeker geblindeerd, voor de patiënt geblindeerd, placebogecontroleerd onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid, PK en PD van behandeling met RO7020531 gedurende 6 weken bij virologisch onderdrukte patiënten met CHB.

Onderzoeksproduct en/of interventie

NA

Inschatting van belasting en risico

9 - EEN VOOR DE SPONSOR OPEN, VOOR DE ONDERZOEKER GEBLINDEERD, VOOR DE PROEFPERSOON ...
29-06-2025

Contactpersonen

Publiek

Covance

Avenue Marcel Thiry 77
Bruxelles 1200
NL

Wetenschappelijk

Covance

Avenue Marcel Thiry 77
Bruxelles 1200
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)

Patiënten moeten aan de volgende criteria voldoen voor toelating tot het onderzoek:

1. Volwassen mannelijke en vrouwelijke patiënten van 18 t/m 65 jaar oud.
2. Proefpersonen zijn geïnformeerd over, en bereid en in staat om te voldoen
10 - EEN VOOR DE SPONSOR OPEN, VOOR DE ONDERZOEKER GEBLINDEERD, VOOR DE PROEFPERSOON ...

aan alle protocolvoorschriften en de experimentele aard van het onderzoek, en hebben een toestemmingsformulier ondertekend in overeenstemming met de vereisten van de instelling en de wettelijke vereisten.

3. Een BMI tussen 21 en 32 kg/m². Mannen moeten meer dan 55kg wegen en vrouwen meer dan 45kg.

4. Chronische hepatitis B-infectie (positieve test voor hepatitis

B-oppervlakteantigeen (HBsAg) gedurende meer dan 6 maanden voorafgaand aan randomisatie).

5. HBsAg detecteerbaar bij screening.

6. Behandeld met tenofovir, entecavir, adefovir of telbivudine (als monotherapie of in combinatie) gedurende ten minste 6 maanden. Voor Cohort 4: HBV therapie naïef of geen enkele anti-HBV therapie ontvangen tijdens de laatste 6 maanden.

7. HBV-DNA <90 IE/ml gedurende ten minste 6 maanden voorafgaand aan randomisatie; HBV-DNA < 90 IE/ml bij screening aan de hand van de Cobas-test van Roche. Voor Cohort 4: HBV DNA tijdens de screening *2 x 10⁴ IU/mL voor HBeAg positief en * 2 x 10³ IU/mL voor HBeAg negatieve patiënten.

8. Alanineaminotransferase (ALT) *1,5 x bovengrens van normaal (ULN) tijdens de 6 maanden voorafgaand aan randomisatie bevestigd door twee metingen met ten minste 14 dagen ertussen (één van de ALT-metingen kan bij screening worden uitgevoerd); ALT bij screening *1,5 X ULN.

Voor Cohort 4: ALT en Aspartaataminotransferase (AST) tijdens screening en visite Dag -1: *5 x ULN.

9. Laboratoriumwaarden bij screening (inclusief hematologie, chemie, urineanalyse) verkregen tot 28 dagen voorafgaand aan eerste onderzoeksbehandeling binnen het aanvaardbare bereik of als niet klinisch significant beoordeeld door de hoofdonderzoeker (Principal Investigator, PI) en de medische monitor.

10. Aspartaataminotransferase (AST), gamma- glutamyltranspeptidase (GGT), alkalinefosfatase (ALP), albumine, totaal en direct bilirubine binnen het normale bereik of bij screening als niet klinisch significant beoordeeld door de onderzoeker en medische monitor.

11. Negatieve ANA-test, of positief bij verdunningen van niet meer dan 1:40 en zonder bijbehorende voorgeschiedenis van symptomen van mogelijke bindweefselziekte of andere immuungemedieerde ziekten.

12. Leverbiopsie, fibroscan* of gelijkwaardige elastografietest uitgevoerd binnen 6 maanden voorafgaand aan randomisatie die leverziekte aantoonst die overeenkomt met chronische HBV-infectie met afwezigheid van cirrose en afwezigheid van uitgebreide brugvormende fibrose (cirrose of uitgebreide brugvormende fibrose wordt gedefinieerd als * Metavir 3, aanbevolen grenswaarde voor fibroscan 8,5 kPa).

13. Voor vrouwen die kinderen kunnen krijgen: instemming met onthouding (van heteroseksuele geslachtsgemeenschap) of gebruik van twee goedgekeurde anticonceptiemethoden, waarvan er één een barrièremethode moet zijn en de andere een aanvaarde niet-barrièrevorm van anticonceptie met een faalpercentage van <1% per jaar moet zijn, tijdens de behandelingsperiode en gedurende ten minste één maand na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel.

11 - EEN VOOR DE SPONSOR OPEN, VOOR DE ONDERZOEKER GEBLINDEERD, VOOR DE PROEFPERSOON ...

- a. Een vrouw wordt geacht kinderen te kunnen krijgen als zij postmenarcheaal is, geen postmenopauzale toestand heeft bereikt (* 12 aaneengesloten maanden amenorroe met geen andere vastgestelde oorzaak dan menopauze), en geen chirurgische sterilisatie (verwijdering van eierstokken en/of baarmoeder) heeft ondergaan.
 - b. Voorbeelden van anticonceptiemethoden met een faalpercentage van <1% per jaar zijn bilaterale tuba-occlusie, sterilisatie van de man, aanvaard correct gebruik van hormonale anticonceptiva die de ovulatie remmen, hormoonspiraaltjes en koperspiraaltjes.
 - c. De betrouwbaarheid van seksuele onthouding dient te worden beoordeeld in relatie tot de duur van het klinische onderzoek en de verkozen en gebruikelijke levensstijl van de patiënt. Periodieke onthouding (bijv. kalender-, ovulatie, symptothermale of postovulatie-methode) en voortijdige terugtrekking zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden.
14. Voor mannen: instemming met onthouding (van heteroseksuele gemeenschap) of gebruik van anticonceptiemethoden, en instemming met afzien van spermadonatie, zoals hieronder gedefinieerd:
- a. Bij vrouwelijke partners die kinderen kunnen krijgen of zwangere vrouwelijke partners moeten mannen aan onthouding doen of bereid zijn om met hun partners gebruik te maken van twee anticonceptiemethoden, waarvan er één een condoom moet zijn en de andere een aanvaarde vorm van anticonceptie, tijdens de behandelingsperiode en gedurende ten minste één maand na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel, om blootstelling van het embryo te vermijden. Andere aanvaardbare vormen van anticonceptie zijn vasectomie, bilaterale tubaocclusie, een spiraaltje of correct gebruik van hormonale anticonceptiva (bijv. anticonceptiepillen). Mannen moeten afzien van spermadonatie tijdens deze zelfde periode.
 - b. De betrouwbaarheid van seksuele onthouding dient te worden beoordeeld in relatie tot de duur van het klinische onderzoek en de verkozen en gebruikelijke levensstijl van de patiënt. Periodieke onthouding en voortijdige terugtrekking zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden.
15. Negatieve zwangerschapstest op dag -1 voor vrouwelijke patiënten.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die aan één of meer van de volgende criteria voldoen, worden uitgesloten van toelating tot het onderzoek:

1. Zwangere vrouwen (vrouwen met een positieve zwangerschapstest) of borstvoeding gevende vrouwen en mannelijke partners van vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.
2. Voorgeschiedenis van levercirrose.
3. Voorgeschiedenis van of andere aanwijzingen voor bloedingen uit slokdarmvarices.
4. Gedecompenseerde leverziekte (bijv. klinische child-pughclassificatie B of C

of klinische aanwijzingen zoals ascites of varices).

5. Voorgeschiedenis van of andere aanwijzingen voor een medische aandoening die wordt geassocieerd met andere chronische leverziekte dan HBV-infectie (bijv. hemochromatose, auto-immuunhepatitis, alcoholische leverziekte, blootstelling aan toxines, thalassemie, niet-alcoholische steatohepatitis, etc.).

6. Gedocumenteerde voorgeschiedenis van of andere aanwijzingen voor metabole leverziekte binnen één jaar voorafgaand aan randomisatie.

7. Positieve test voor hepatitis A-virus (IgM anti-HAV), hepatitis C (HVC), hepatitis D virus, Hepatitis E virus (HEV) of humaan immunodeficiency virus (HIV).

8. Verwachte behoefte aan andere systemische antivirale therapie dan bij het onderzoek wordt verstrekt op enig moment tijdens deelname aan het onderzoek, met uitzondering van orale therapie voor herpes simplexvirus type I (HSV I) of HSV II.

9. Voorgeschiedenis of vermoeden van hepatocellulair carcinoom of alfafetoproteïne * 13 ng/ml bij screening.

10. Voorgeschiedenis van immunologisch gemedieerde ziekte (bijv. inflammatoire darmziekte, idiopathische trombocytopenische purpura, lupus erythematosus, auto-immuunhemolytische anemie, scleroderma, ernstige psoriasis, reumatoïde artritis, multipele sclerose, of een andere auto-immuunziekte).

11. Voorgeschiedenis van klinisch significante cardiovasculaire, endocriene, renale, oculaire, pulmonale of neurologische ziekte (naar het oordeel van de onderzoeker).

12. Voorgeschiedenis van klinisch significante maag-darmziekte inclusief inflammatoire darmziekte, maagzweeraandoening, maag-darmbloeding.

13. Voorgeschiedenis van klinisch significante psychiatrische ziekte, met name ernstige depressie (significante psychiatrische ziekte wordt gedefinieerd als behandeling met antidepressiva of een sterk kalmeringsmiddel in therapeutische doses voor respectievelijk ernstige depressie of psychose, of een voorgeschiedenis van het volgende: een zelfmoordpoging, ziekenhuisopname vanwege psychiatrische ziekte, of een periode van arbeidsongeschiktheid vanwege een psychiatrische ziekte).

14. Aanwijzingen voor actieve of vermoede kanker of een voorgeschiedenis van maligniteit, waarbij naar de mening van de onderzoeker risico op recidief bestaat.

15. Voorgeschiedenis van eerder of huidig gebruik van systemische antineoplastische (inclusief bestraling) of immunomodulerende behandeling (inclusief systemische orale of geïnhaleerde corticosteroïden, IFN of PEG-IFN) in de 8 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel of de verwachting dat een dergelijke behandeling op enig moment tijdens het onderzoek nodig zal zijn. Oogdruppels met corticosteroïden en infrequent geïnhaleerde corticosteroïden zijn toegestaan tot 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel.

16. Voorgeschiedenis van orgaantransplantatie.

17. Klinisch significante schildklierziekte; ook patiënten met klinisch significant verhoogde TSH-concentraties bij screening.

18. Bevestigde klinisch significante allergische reacties (anafylaxie) tegen

13 - EEN VOOR DE SPONSOR OPEN, VOOR DE ONDERZOEKER GEBLINDEERD, VOOR DE PROEFPERSOON ...

een geneesmiddel, of meerdere geneesmiddelallergieën (niet-actieve hooikoorts is aanvaardbaar).

19. Klinisch significante acute infectie (bijv. influenza, lokale infectie) of een andere klinisch significante ziekte binnen 2 weken voorafgaand aan randomisatie.

20. Klinisch relevante ecg-afwijkingen op ecg bij screening.

21. Elk van de volgende laboratoriumparameters bij screening:

a. WBC * 3000 cellen/mm³

b. Neutrofielentelling <1500 cellen/mm³

c. Bloedplaatjestelling <140.000 cellen/mm³

d. aPTT * 40 seconden, INR * 1,2

e. Hb * 12 g/dl bij vrouwen of 13 g/dl bij mannen

22. Afwijkende nierfunctie inclusief serumcreatinine * ULN of berekende CrCl * 60 ml/min (met behulp van de cockcroft-gaultformule).

23. Positieve uitslagen voor AMA, ASMA of antilichamen tegen thyroïdperoxidase.

24. Deelname aan een onderzoek naar een experimenteel geneesmiddel of hulpmiddel binnen 30 dagen voorafgaand aan randomisatie.

25. Afstaan of verlies van meer dan 500 ml bloed, of toediening van een bloedproduct, binnen 90 dagen voordat met onderzoeksmedicatie wordt begonnen.

26. Voorgeschiedenis van alcoholmisbruik (consumptie van gemiddeld meer dan 2 standaardglazen per dag; 1 standaardglas = 10 gram alcohol) en/of drugsmisbruik binnen één jaar voorafgaand aan randomisatie.

27. Positieve drugstest of positieve alcoholtest bij screening of op dag -1.

Bij positieve cannabinoïdentest is de geschiktheid ter beoordeling van de onderzoeker.

28. Patiënten onder gerechtelijk toezicht, voogdij of curatele.

29. Een medische aandoening of sociale omstandigheid die het vermogen van de patiënt om zich aan het onderzoeksbezoekschema of de onderzoeksbeoordelingen te houden kan verstoren.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 17-04-2018
Aantal proefpersonen: 4
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: RO7020531
Generieke naam: NA

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-09-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-11-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-03-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-01-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-06-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum:	06-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2021
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	EUCTR2016-003723-38-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02956850
CCMO	NL62205.018.17

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 21-02-2022

Datum eerste publicatie onderzoek

29-01-2022