

Een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek voor het beoordelen van de veiligheid en werkzaamheid van Selonsertib bij proefpersonen met niet-alcoholische steatohepatitis (NASH) en brugvormende (F3) fibrose

Gepubliceerd: 22-05-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is: • Het beoordelen of selonsertib (SEL, eerder GS-4997 genoemd) kan leiden tot regressie van fibrose en de progressie naar cirrose en samenhangende complicaties kan verminderen bij proefpersonen met NASH...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47486

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

STELLAR 3

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

leverontsteking, Niet Alcoholische Steatose Hepatitis

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gilead Sciences

Overige ondersteuning: Gilead Sciences Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: aandoeningen van het spijsverteringsstelsel, leververvetting, niet-alcoholische leververvetting

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primair eindpunt voor werkzaamheid in week 48 omvat het percentage proefpersonen dat een verbetering in fibrose van ≥ 1 stadium bereikt (volgens de NASH CRN-classificatie) zonder verergering van NASH (gedefinieerd als een toename van ≥ 1 punt in opgezette lever of lobulaire ontsteking).

Het eindpunt voor klinische werkzaamheid in week 240 is voorvalvrije overleving (EFS). EFS wordt beoordeeld aan de hand van de tijd tot het eerste klinisch voorval waaronder progressie naar cirrose, leverdecompensatie, levertransplantatie, of mortaliteit door alle oorzaken.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Percentage proefpersonen met een progressie naar cirrose in week 48
- Percentage proefpersonen met een verbetering van ≥ 1 stadium in fibrose zonder verergering van NASH in week 240
- Percentage proefpersonen met een verbetering van ≥ 1 stadium in fibrose in week 48 en week 240

- Percentage proefpersonen met een NASH-resolutie zonder verergering van fibrose in week 48 en week 240

Veiligheid:

De veiligheid van SEL bij proefpersonen met brugvormende fibrose als gevolg van NASH wordt tijdens het onderzoek beoordeeld door het rapporteren van AE's, klinisch laboratoriumonderzoek, meting van vitale functies en gebruik van gelijktijdige medicatie.

Een externe commissie voor gegevenscontrole (DMC) die bestaat uit drie hepatologen en een PhD statisticus zullen de voortgang van het onderzoek controleren. Zij zullen bijeenkomen nadat 50 proefpersonen het bezoek in week 4 hebben afgelegd en daarna ongeveer elke 6 maanden om het onderzoek op veiligheidsvoorvallen te controleren.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

zie sectie "background" op pagina 19 van het protocol

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is:

- Het beoordelen of selonsertib (SEL, eerder GS-4997 genoemd) kan leiden tot regressie van fibrose en de progressie naar cirrose en samenhangende complicaties kan verminderen bij proefpersonen met NASH en brugvormende (F3) fibrose.

De secundaire doelstelling van dit onderzoek is:

- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van SEL bij

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek voor het beoordelen van de veiligheid en werkzaamheid van SEL bij proefpersonen met NASH en brugvormende (F3) fibrose.

Proefpersonen die voldoen aan de criteria voor toetreding tot het onderzoek worden op willekeurige wijze in een verhouding van 2:2:1 toegewezen aan 1 van 3 behandelingsgroepen

De randomisatie wordt gestratificeerd naar aanwezigheid of afwezigheid van diabetes mellitus (zoals bepaald uit de medische voorgeschiedenis of op basis van laboratoriumwaarden bij de screening indien niet eerder vastgesteld [d.w.z. hemoglobine A1c (HbA1c) $\geq 6,5\%$ of nuchtere plasmaglucose ≥ 126 milligram/deciliter [mg/dl]) en door een score voor Enhanced Liver Fibrosis (ELF*) $\geq 9,76$ of $< 9,76$ bij de screening. Het onderzoeksgeneesmiddel wordt toegediend gedurende maximaal 240 weken.

Een belangrijke primaire doelstelling van dit onderzoek is het voorkomen van progressie naar cirrose en de complicaties daarvan.

Proefpersonen die vóór het afronden van het bezoek in week 240 van de gerandomiseerde fase een bevestigd klinisch voorval van hepatische aard ervaren, krijgen de gelegenheid om over te stappen naar een open-label (OL) fase van het onderzoek. Voor elk van de klinisch voorvallen (met uitzondering van histologische progressie naar cirrose, mortaliteit door alle oorzaken en levertransplantaat) is bevestiging nodig door een beoordelingscommissie voor leveraandoeningen. Alle gevallen van overlijden worden door deze commissie beoordeeld om te bepalen of ze verband hield met de lever.

Als men denkt dat een proefpersoon klinisch gevorderd is naar cirrose (bijv., op basis van de aanwezigheid van oesofagusvarices, veranderingen in biomarkers [waaronder, maar niet beperkt tot, laag serumalbumine, hoog serumbilirubine, een laag aantal bloedplaatjes, verlengde INR, of verhoogde stijfheid van de lever], of ontwikkeling van andere klinische tekenen of symptomen van cirrose), dient de proefpersoon een nieuwe leverbiopsie te ondergaan om progressie naar cirrose te bevestigen (F4 fibrose zoals beoordeeld door de centrale lezer volgens de NASH CRN-classificatie) ter beoordeling door de hoofdonderzoeker (PI).

Zodra het klinisch voorval (met uitzondering van histologische progressie van cirrose, mortaliteit door alle oorzaken en levertransplantaat) door de beoordelingscommissie voor leveraandoeningen is bevestigd, kan de proefpersoon niet langer aan de gerandomiseerde fase deelnemen en krijgt de gelegenheid om SEL 18 mg te ontvangen in de OL-fase gedurende een totale behandelingsduur van 240 weken, inclusief de gerandomiseerde fase. Overstappen naar de OL-fase van het onderzoek moet binnen 60 dagen na bevestiging van het voorval gebeuren. Proefpersonen die met de OL-fase van het onderzoek beginnen, voltooien dezelfde onderzoeksprocedures als tijdens de gerandomiseerde fase van het onderzoek, te beginnen met het bezoek op dag 1 met uitzondering van leverbiopsie en intensief PK-deelonderzoek en de extra ultrasone beeldvorming bij specifieke bezoeken. Klinische voorvallen van hepatische aard worden beoordeeld en gevallen van overlijden zullen door de beoordelingscommissie voor leveraandoeningen/DILI

beoordelingscommissie, uitsluitend tijdens de gerandomiseerde fase van het onderzoek beoordeeld worden; mogelijke DILI-voorvallen en cardiovasculaire voorvallen inclusief overlijden zullen in de OL-fase beoordeeld blijven worden door respectievelijk de beoordelingscommissie voor leveraandoeningen/DILI beoordelingscommissie en de beoordelingscommissie voor cardiovasculaire voorvallen..

Cardiovasculaire voorvallen waaronder cardiovasculaire dood, myocardinfarct, beroerte, ziekenhuisopname voor onstabiele angina, ziekenhuisopname voor hartfalen en coronaire revascularisatie worden beoordeeld door een onafhankelijke beoordelingscommissie voor cardiovasculaire voorvallen.

Proefpersonen die een cardiovasculair voorval ervaren blijven in de gerandomiseerde fase en stappen niet over naar de OL-fase. Cardiovasculaire voorvallen worden beoordeeld tijdens de gerandomiseerde fase en de OL-fase van het onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandelingsgroep A: één SEL 6 mg tablet + één PTM SEL 18 mg tablet eenmaal daags oraal toegediend
Behandelingsgroep B: één PTM SEL 6 mg tablet + één SEL 18 mg tablet eenmaal daags oraal toegediend
Behandelingsgroep C: één PTM SEL 6 mg tablet + één PTM SEL 18 mg tablet eenmaal daags oraal toegediend

Inschatting van belasting en risico

Selonsertib (SEL, voorheen GS-4997) is onderzocht in 15 fase 1- en fase 2- klinische studies met meer dan 900 patiënten en gezonde vrijwilligers. In 2 fase 2-studies bij 122 patiënten met niet-alcoholische steatohepatitis (NASH) die SEL kregen, waren de gemelde bijwerkingen meestal licht. Uit de fase 1- en 2-studies is gebleken dat selonsertib doorgaans goed verdragen werd. De vaakst voorkomende bijwerkingen, die optraden bij 10% of meer van deze patiënten behandeld met SEL, waren:

- hoofdpijn
- misselijkheid.

Naast de behandeling van patiënten met NASH is SEL ook toegediend aan 248 patiënten met diabetische nierziekte (DKD) en 145 patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (PAH). Vaak voorkomende bijwerkingen die zich in deze studies voordeden bij > 10% van de met SEL behandelde patiënten waren hoofdpijn, misselijkheid, diarree, nasofaryngitis en bovenste-luchtweginfectie (verkoudheid), hoesten, duizeligheid, kortademigheid en vermoeidheid (zich moe voelen).

Selonsertib is ook toegediend aan 50 patiënten met ernstige alcoholische hepatitis in combinatie met een geneesmiddel dat prednisolon (PRED) wordt genoemd. Bij deze patiënten werden hogere percentages van ernstige infecties (waaronder zeldzame infecties zoals herseninfecties) vastgesteld in

vergelijking met de patiënten die geen SEL kregen. Andere bijwerkingen die voorkwamen bij 10% of meer van deze patiënten waren ascites (vocht in de buikholte), hepatische encefalopathie (veranderingen in psychische toestand als gevolg van leverfalen), zwelling in armen en benen, jeuk, harde stoelgang, lage bloednatriumspiegels, lage bloedkaliumspiegels, slaapproblemen, lage bloeddruk, acuut nierletsel, misselijkheid, hoog aantal witte bloedcellen, sepsis (bloedinfectie) en bovenbuikpijn.

Bij SEL zijn afwijkende levertesten waargenomen. Als dit bij u gebeurt, kan uw studiearts bijkomende testen aanvragen.

Bij dierproeven werd SEL geassocieerd met embryofetale toxiciteit (misvormingen bij foetussen en spontane abortussen), en goedaardige hypofysetumoren na langdurige blootstelling aan SEL in dosissen hoger dan de maximale dosis voor mensen.

Contactpersonen

Publiek

Gilead Sciences

Lakeside Drive 333
Foster City CA 94404
US

Wetenschappelijk

Gilead Sciences

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)

Proefpersonen moeten voldoen aan alle volgende inclusiecriteria om geschikt te zijn voor deelname aan dit onderzoek.

- 1) Bereid en in staat om geïnformeerde toestemming te geven voorafgaand aan het ondergaan van onderzoeksgelateerde procedures
- 2) Leverbiopsie in overeenstemming met NASH (gedefinieerd als de aanwezigheid van steatose van ten minste graad 1, een opgezette lever en lobulaire ontsteking volgens de NAS [NAFLD Activity Score]) en brugvorming (F3-fibrose) volgens de NASH-CRN-classificatie, naar de mening van de centrale lezer
 - a) Een historische leverbiopsie binnen 6 maanden van het screeningsbezoek kan worden aanvaard als de screeningsbiopsie als het monster aanvaardbaar wordt geacht door de centrale lezer
 - b) Als de proefpersoon ongeschikt wordt geacht voor dit onderzoek, kan de leverbiopsie, indien uitgevoerd volgens de specificaties van het protocol en binnen 12 maanden van het screeningsbezoek, worden gebruikt voor het bepalen van de geschiktheid voor onderzoek GS-US-384-1944
- 3) Proefpersoon heeft de volgende laboratoriumparameters tijdens het screeningsbezoek, zoals bepaald door het centraal laboratorium:
 - a) ALT $\leq 8 \times$ ULN
 - b) CLcr ≥ 30 ml/min, zoals berekend met behulp van de formule van Cockcroft-Gault
 - c) HbA1c $\leq 9,5\%$ (of serum fructosamine $\leq 381 \mu\text{mol}$ als HbA1c niet kan worden afgeleid)
 - d) Totaal bilirubine $>1,3 \times$ ULN (tenzij een alternatieve etiologie aanwezig is, zoals het syndroom van Gilbert of hemolytische anemie)
 - e) INR $\leq 1,4$ tenzij omwille van therapeutische antistolling
 - f) Aantal bloedplaatjes $\geq 100.000/\mu\text{l}$
- 4) Body Mass Index (BMI) ≥ 18 kg/m² bij de screening
- 5) Mannen en niet-zwangere, niet lacterende vrouwen van 18 tot en met 70 jaar, op basis van de datum van het screeningsbezoek
- 6) Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (zie de definitie in bijlage 3) moeten een negatieve zwangerschapstest hebben bij de screening en op dag 1
- 7) Mannelijke proefpersonen en vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd die heteroseksueel actief zijn, moeten akkoord gaan met het gebruik van door het protocol gespecificeerde anticonceptiemethode(n) zoals beschreven staat in bijlage 3

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen die voldoen aan een of meer van de volgende exclusiecriteria kunnen niet aan dit onderzoek deelnemen.

- 1) Voorgeschiedenis van gedecompenseerde leverziekte, waaronder klinische ascites, HE of varices bloedingen
- 2) CP-score > 6, zoals bepaald bij de screening, tenzij omwille van therapeutische antistolling
- 3) MELD-score > 12, zoals bepaald bij de screening, tenzij omwille van therapeutische antistolling
- 4) Chronische HBV-infectie (HBsAg-positief)
- 5) Chronische HCV-infectie (HCV-Ab- en HCV-RNA-positief). Proefpersonen die minder dan 5 jaar vóór het screeningsbezoek zijn genezen van een HCV-infectie komen niet in aanmerking
- 6) Andere oorzaken van leverziekte waaronder, maar niet beperkt tot, alcoholische leverziekte, hepatitis B, hepatitis C, autoimmuunaandoeningen (bijv., primaire biliaire cholangitis, primaire scleroserende cholangitis en auto-immune hepatitis) geneesmiddelgeïnduceerde hepatotoxiciteit, ziekte van Wilson, ijzerstapeling en alfa-1-antitrypsine deficiëntie, op basis van medische voorgeschiedenis en/of gecentraliseerd onderzoek van leverhistologie
- 7) Voorgeschiedenis van een levertransplantatie
- 8) Huidige of eerdere HCC
- 9) Chirurgie voor gewichtsvermindering in de 2 jaar vóór de screening of gepland voor tijdens het onderzoek (chirurgie voor gewichtsvermindering is niet toegestaan tijdens het onderzoek) en malabsorptieve chirurgie voor gewichtsverlies (bijv. Roux-en-Y of distale gastric bypass) wanneer dan ook vóór de screening
- 10) Gewichtsverlies >10% binnen 6 maanden vóór de screening
- 11) Hiv-infectie (HIV-Ab en HIV-ribonucleïnezuur [HIV-RNA] positief)
- 12) Huidig alcoholgebruik meer dan 630 ml/week voor mannen of 420 ml/week voor vrouwen (er zit 30 ml alcohol in 360 ml bier, in een 120 ml glas wijn, en in 30 ml sterke drank)
- 13) Positieve urinecontrole op amfetaminen, cocaïne en opiaten (bijvoorbeeld heroïne, morfine) bij de screening. Proefpersonen met stabiele onderhoudsbehandelingen met methadon of buprenorfine gedurende ten minste 6 maanden vóór de screening kunnen in het onderzoek worden opgenomen. Proefpersonen met een positieve urinecontrole op drugs als gevolg van voorgeschreven geneesmiddelen die gebaseerd zijn op opiaten zijn geschikt als het voorschrift en de diagnose door de onderzoeker worden gecontroleerd en goedgekeurd
- 14) Onstabiele cardiovasculaire ziekte zoals gedefinieerd door een of meer van de volgende:
 - a) Onstabiele angina, myocardiinfarct, coronaire bypassoperatie of coronaire angioplastie binnen 6 maanden voorafgaand aan de screening
 - b) Transient ischemic attack of een cerebrovasculair accident binnen 6 maanden voorafgaand aan de screening
 - c) Symptomatische obstructieve hartklepafwijkingen of hypertrofe cardiomyopathie
 - d) Symptomatisch congestief hartfalen
 - e) Ventriculaire tachycardie of een andersoortige aritmie die niet onder controle is of terugkomt, waardoor een automatische implanteerbare cardioverter-defibrillator (AICD) nodig is. Stabiele atriumfibrillatie die onder controle is, is toegestaan;
- 15) Gebruik van verboden gelijktijdige medicatie zoals beschreven wordt in rubriek 5.4. Proefpersonen die vitamine E

gebruiken moeten voorafgaand aan de diagnostische leverbiopsie ten minste 6 maanden een stabiele dosis gebruiken en proefpersonen die antidiabetica gebruiken moeten voorafgaand aan de diagnostische leverbiopsie ten minste 3 maanden een stabiele dosis gebruiken

16) Voorgeschiedenis van een maligniteit binnen 5 jaar vóór de screening met de volgende uitzonderingen:

a) Adequaat behandeld carcinoom in situ van de cervix

b) Adequaat behandelde basale of plaveiselcelcarcinoom of andere gelokaliseerde niet-melanome huidkanker

17) Niet in staat om op veilig wijze een leverbiopsie te ondergaan

18) Deelname aan een ander onderzoek van een geneesmiddel of apparaat binnen 30 dagen of binnen 5 halfwaardetijden van het eerdere experimentele middel (de langste periode geldt hier) vóór de screening

19) Gelijktijdige deelname aan een ander therapeutisch klinisch onderzoek

20) Bekende overgevoeligheid voor SEL, de metaboliëten of de hulpstoffen in de formulering

21) Een afwijkende laboratoriumwaarde of aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, de veiligheid van de proefpersoon in gevaar kan brengen of de beoordeling van de onderzoeksresultaten kan hinderen

22) Aanwezigheid van een aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, het vermogen van de proefpersoon om aan het onderzoek deel te nemen in gevaar kan brengen, zoals een voorgeschiedenis van middelenmisbruik of een psychiatrische aandoening waarvoor binnen 2 jaar vóór de screening opname in het ziekenhuis of een bezoek aan de spoedafdeling noodzakelijk was

23) Niet beschikbaar voor follow-up beoordeling of zorgen over het naleven van de procedures van het protocol door de proefpersoon

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 04-03-2017
Aantal proefpersonen: 3
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: na
Generieke naam: Selonsertib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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

EUCTR2016-004374-18-NL

NCT03053050

NL60996.042.17