

Titre de l'essai

Etude de Phase II, randomisée, internationale multicentrique, en simple aveugle, contrôlée, pour évaluer la réactogénicité, la tolérance, l'efficacité et l'immunogénicité de l'administration séquentielle d'un oligonucléotide antisens (ASO) contre l'hépatite B chronique (CHB) puis d'une immunothérapie ciblée contre l'hépatite B chronique (CHB-TI) chez des patients atteints d'hépatite B chronique recevant un traitement par analogue nucléosidique (NA).

Investigateur principal : Pr ASSELAH Tarik

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05276297>

Population cible :

Hommes et femmes atteints d'hépatite B chronique recevant un traitement par analogue nucléosidique stable depuis au moins 6 mois, âgés de 18 à 65 ans au moment de leur entrée dans l'étude.

Traitement à l'étude :

Traitement de l'hépatite B chronique (GSK4388067A) :

- Oligonucléotide antisens (ASO) : GSK3228836.
- Immunothérapie ciblée : ChAd155-hli-HBV, MVA-HBV et Hbc-HBs/AS01B-4 (GSK3528869A).

Forme galénique et dosage : Solution injectable.

- Oligonucléotide antisens (ASO) (GSK3228836) :
GSK3228836 (150 mg) administration de 2 doses 1 fois par semaine plus des doses de charge administrées au Jour 4 et au Jour 11 (2 doses administrées chacun de ces jours).

1 ml de solution administrée par dose par voie sous-cutanée.

- Immunothérapie ciblée (GSK3528869A) :

- ChAd155-hli-HBV 5x10¹⁰ vp :
- ChAd155-hli-HBV = 5*10¹⁰ vp/dose présentation liquide dans un flacon mono dose

0,5 ml du vaccin administré par voie intramusculaire.

- MVA-HBV 2x10⁸ pfu :
- MVA-HBV = 2*10⁸ pfu/dose présentation liquide dans un flacon mono dose

0,5 ml du vaccin administré par voie intramusculaire.

- Hbc-HBs/AS01B-4 80-80 µg :
- 80 µg d'antigène Hbc et 80 µg d'antigène HBs lyophilisés dans un flacon mono dose
- AS01B-4 présentation liquide dans un flacon mono dose, MPL=50µg; QS21=50µg; Liposomes

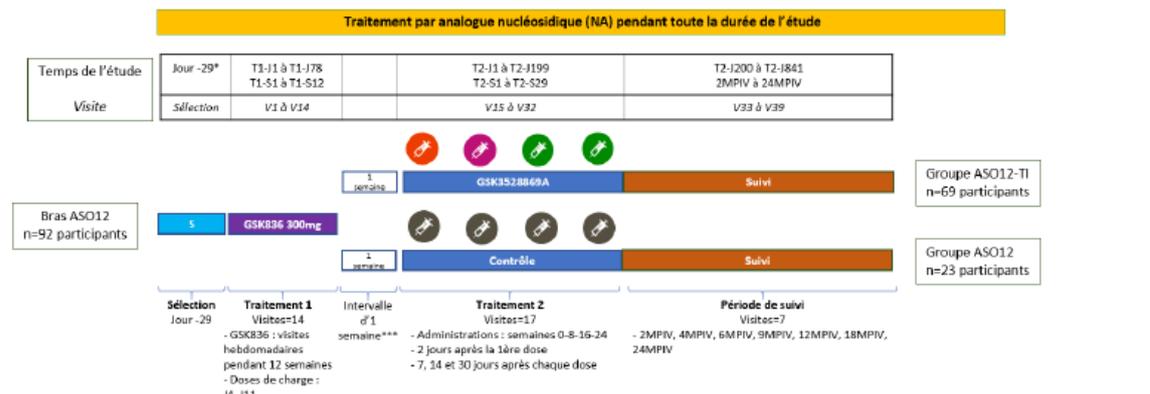
0,5 ml du vaccin reconstitué administré par voie intramusculaire.

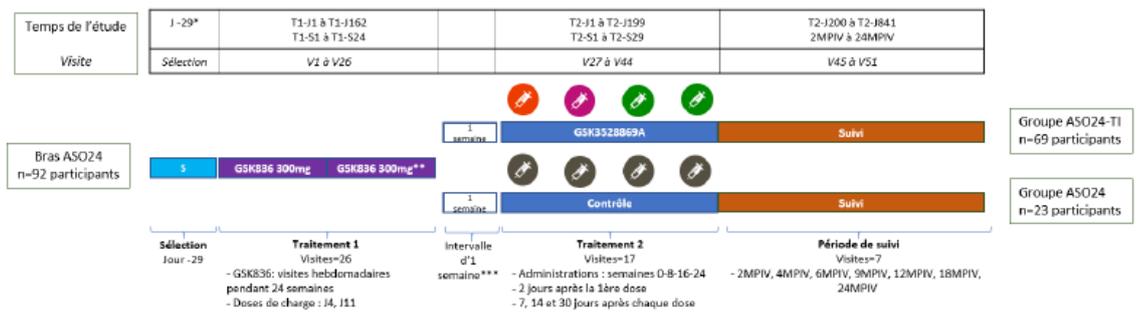
- Placebo (solution tampon S9B) : présentation liquide dans un flacon mono dose

0,5 ml de la solution administré par voie intramusculaire.

Rythme des visites :

Figure 1 : Schéma de l'étude





● Vaccin HBV à vecteur adénoviral de chimpanzé (ChAd155-hli-HBV): 5x10¹⁰ vp;
 ● Vaccin HBV à base de virus modifié de la vaccine Ankara (MVA-HBV): 2x10⁸ pfu;
 ● HBC-HBs/ASO1B4: 80-80 µg;
 ● Contrôle

S = Sélection; GSK836 = GSK3228836; S = Semaine; J = Jour; MPIV = mois post-dose 4 de Traitement 2; c'est-à-dire la dernière dose comme prévu; T1 = Traitement 1; T2 = Traitement 2.

Note: pour les groupes ASO12 et ASO24, le suivi de l'efficacité débutera à la fin du Traitement 1.

* La période de Sélection peut être plus longue dans le cas où certains tests doivent être répétés et peut être prolongée jusqu'à 90 jours

** Schéma posologique de GSK3228836 peut être ajusté au moment où les données de l'étude B-Clear (numéro EudraCT 2020-001083-29) sont disponibles.

*** L'intervalle entre le Traitement 1 et le Traitement 2 est de préférence 1 semaine, avec la possibilité de prolonger jusqu'à 12 semaines, par ex. pour les patients qui ne sont pas éligibles au Traitement 2 après un intervalle d'1 semaine.

Critères d'inclusion	O	N
<p>Patient pour lequel l'investigateur estime qu'il peut et pourra se soumettre aux exigences du protocole (ex : remplissage des carnets journaliers, présence aux visites de suivi).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recueil du consentement éclairé écrit du patient avant réalisation de toute procédure spécifique à l'étude. • Homme ou femme, âgé(e) de 18 à 65 ans au moment du recueil du consentement éclairé écrit. • Patient HBeAg positif ou négatif. • Patient atteint d'hépatite B chronique (CHB) documentée depuis au moins 6 mois avant la Sélection et stable sous traitement par analogue nucléosidique (NA) (c'est-à-dire absence de changement de traitement par NA dans les 6 mois précédant la Sélection et absence de changement prévu du traitement stable pendant la période de l'étude). • Patient atteint d'hépatite B chronique (CHB) recevant un traitement par analogue nucléosidique (NA) avec une importante barrière de résistance (par exemple, entécavir, ténofovir disoproxil fumarate et ténofovir alafénamide) et qui est observant au traitement. • Patient avec une valeur documentée d'ALT ≤ 2x ULN (c'est-à-dire, pas d'ALT >2x ULN) dans les 6 derniers mois. • Patient avec concentration plasmatique ou sérique en HBsAg > 100 IU/ml. • Patient avec une suppression virale, définie par une concentration plasmatique ou sérique du HBV DNA <90 IU/ml. 		

<ul style="list-style-type: none"> • • Un homme peut être inclus dans l'étude s'il accepte ce qui suit pendant la période d'administration du traitement à l'étude et pendant au moins 90 jours après la dernière administration du traitement à l'étude : <ul style="list-style-type: none"> • - S'abstenir de donner du sperme. • - ET être abstinent de rapports hétérosexuels (abstinence à long terme et persistante) et accepter de rester abstinent OU Doit accepter d'utiliser une contraception comme détaillé ci-dessous. <ul style="list-style-type: none"> • ○ Accepter d'utiliser un préservatif masculin [et devrait également être informé de l'avantage pour une partenaire féminine d'utiliser une méthode de contraception très efficace car un préservatif peut se briser ou fuir] lors d'un rapport sexuel avec une femme susceptible de procréer et qui n'est pas actuellement enceinte. • • Une femme peut être incluse dans l'étude : - Si elle n'est pas enceinte ou allaitante. <ul style="list-style-type: none"> • - ET qu'au moins l'une des conditions suivantes s'applique : ○ Elle n'est pas une femme susceptible de procréer (ayant subi une hystérectomie documentée, une salpingectomie bilatérale documentée, une ovariectomie bilatérale documentée, ou en post-ménopause). • ○ Elle est une femme susceptible de procréer et elle utilise une méthode de contraception très efficace (avec un taux d'échec < 1 % par an), de préférence indépendante de l'utilisateur, pendant la période d'administration du traitement à l'étude et jusqu'à au moins 90 jours après la dernière administration du traitement à l'étude. • • <p><i>Se référer à la Table 42 du protocole d'étude pour des détails concernant les méthodes de contraception très efficaces.</i></p> • • Une femme susceptible de procréer doit avoir un test très sensible de grossesse négatif (urine ou sérum tel que requis selon la réglementation locale) dans les 24 heures précédant la 1^{ère} administration du traitement à l'étude. - Si un test urinaire ne peut pas être confirmé comme négatif (par exemple, un résultat ambigu), un test de grossesse sérique est requis. Si le résultat du test de grossesse sérique est positif, la patiente ne peut pas être incluse dans l'étude. • 		
--	--	--

Critères d'exclusion	O	N
<p>Anomalies cliniquement significatives, en dehors de l'infection chronique par le HBV dans les antécédents médicaux (par exemple, maladie hépatique modérée à sévère autre que la CHB, syndrome coronarien aigu dans les 6 mois précédant la Sélection, chirurgie majeure dans les 3 mois précédant la Sélection, maladie cardiaque significative/instable, diabète non contrôlé, diathèse hémorragique, maladie auto-immune ou coagulopathie) ou lors de l'examen clinique.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Co-infection avec: <ul style="list-style-type: none"> - Le virus de l'Hépatite C (HCV) en cours ou dans les antécédents. 		

<ul style="list-style-type: none"> - Le virus de l'Immunodéficience Humaine (HIV). - Le virus de l'Hépatite D virus (HDV). • Antécédents ou suspicion de cirrhose hépatique et/ou preuve de cirrhose déterminée par : à la fois Aspartate aminotransférase (AST)-Indice plaquettaire (APRI) >2 et résultat du FibroSure/FibroTest >0.7. ▪ Si le résultat d'1 seul paramètre (APRI ou FibroSure/FibroTest) est positif, une discussion avec le responsable international de l'étude clinique, de la recherche et du développement (CRDL GSK de l'étude) ou son délégué est requise avant que l'inclusion du patient dans l'étude ne soit autorisée. - Indépendamment du score APRI ou de Fibrosure/FibroTest, si le patient répond à l'un des critères historiques suivants, il ne sera pas inclus dans l'étude : ▪ Biopsie du foie (c'est-à-dire Score METAVIR F4). ▪ Raideur du foie >12 kPa. • Patient avec un score FibroScan (Elastographie Transitoire) > 9.6 kPa et un score FibroTest > 0.59 à la Sélection. Un patient ne respectant pas les critères d'inclusion en raison de l'un de ces deux scores, mais ayant eu une biopsie du foie au cours des 12 mois précédant la Sélection avec un score METAVIR de F0-2 ou un stade 0-4 par le système de score Ishak, pourra être inclus. • Carcinome hépatocellulaire (HCC) diagnostiqué ou suspecté, comme en témoignent les éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Concentration en α-foetoprotéine ≥ 200 ng/ml. - Si la concentration en α-foetoprotéine à la Sélection est ≥ 50 ng/ml et <200 ng/ml, l'absence de masse hépatique doit être documentée par imagerie dans les 6 mois précédant la randomisation. • Antécédents de malignité au cours des 5 dernières années, à l'exception de cancers spécifiques qui sont guéris par résection chirurgicale (par exemple, cancer de la peau). Un patient en cours d'évaluation pour une éventuelle malignité n'est pas éligible. • Antécédents de vascularite ou présence de symptômes et de signes de vascularite potentielle [par exemple, éruption vasculaire, ulcération cutanée, présence répétée de sang dans les urines sans cause identifiée] ou antécédents/présence d'autres maladies pouvant être associées à une vascularite (par exemple, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, polychondrite récurrente, mononévrite multiplexe)]. • Antécédents de troubles extra-hépatiques éventuellement liés aux conditions immunitaires contre le VHB (par exemple, syndrome néphrotique, tout type de glomérulonéphrite, périartérite noueuse, cryoglobulinémie, hypertension non contrôlée). • Patient positif (ou limite positif) pour les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) à la Sélection : <ul style="list-style-type: none"> - Un patient qui répond à ces critères peut être considéré pour l'inclusion dans l'étude suivant : <ul style="list-style-type: none"> ▪ L'analyse de MPO ANCA [anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles périnucléaire (pANCA)] et PR3-ANCA [anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles classique (cANCA)] ET ▪ Une discussion avec le CRDL GSK de l'étude ou son délégué pour examiner les antécédents médicaux complets du patient afin de s'assurer qu'il n'y a pas 		
--	--	--

d'antécédents ou de manifestations actuelles d'une maladie vasculaire/inflammatoire/auto-immune.

- Faible C3/C4 à la Sélection ET preuve d'antécédents ou de manifestations actuelles d'une maladie vasculaire/inflammatoire/auto-immune.
- Un patient avec un C3/C4 faible à la Sélection, devrait avoir ses antécédents médicaux discutés avec le CRDL GSK de l'étude ou son délégué avant son inclusion.
- Antécédents d'abus/de dépendance à l'alcool ou aux drogues.
- Consommation actuelle d'alcool, selon l'investigateur, susceptible d'interférer avec l'observance du patient.
- Antécédents ou abus actuel de drogue/dépendance, selon l'investigateur, susceptibles d'interférer avec l'observance du patient.
- Désigne les drogues illicites et les substances susceptibles d'abus. Les médicaments qui sont utilisés par le patient selon les instructions, qu'ils soient en vente libre ou sur ordonnance, sont acceptables et ne conduisent pas à la non-inclusion du patient dans l'étude.
- QT corrigé selon la formule de Fridericia (QTcF) ≥ 450 msec (si l'ECG à la Sélection montre un QTcF ≥ 450 msec, la moyenne de 3 mesures doit être utilisée pour confirmer que le patient est non-incluable).
- Résultats de laboratoire comme suit :
-
- Si le résultat d'1 seul paramètre (APRI ou FibroSure/FibroTest) est positif, une discussion avec le responsable international de l'étude clinique, de la recherche et du développement (CRDL GSK de l'étude) ou son délégué est requise avant que l'inclusion du patient dans l'étude ne soit autorisée.
- - Indépendamment du score APRI ou de FibroSure/FibroTest, si le patient répond à l'un des critères historiques suivants, il ne sera pas inclus dans l'étude : Biopsie du foie (c'est-à-dire Score METAVIR F4).
-
-
- - Concentration en α -foetoprotéine ≥ 200 ng/ml.
- - Si la concentration en α -foetoprotéine à la Sélection est ≥ 50 ng/ml et < 200 ng/ml, l'absence de masse hépatique doit être documentée par imagerie dans les 6 mois précédant la randomisation. L'analyse de MPO ANCA [anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles périnucléaire (pANCA)] et PR3-ANCA [anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles classique (cANCA)] ET
- Une discussion avec le CRDL GSK de l'étude ou son délégué pour examiner les antécédents médicaux complets du patient afin de s'assurer qu'il n'y a pas d'antécédents ou de manifestations actuelles d'une maladie vasculaire/inflammatoire/auto-immune.
- Désigne les drogues illicites et les substances susceptibles d'abus. Les médicaments qui sont utilisés par le patient selon les instructions, qu'ils soient en vente libre ou sur ordonnance, sont acceptables et ne conduisent pas à la non-inclusion du patient dans l'étude.
-
-
- à la fois Aspartate aminotransférase (AST)-Indice plaquettaire (APRI) > 2 et résultat du FibroSure/FibroTest > 0.7 .
- Patient avec un score FibroScan (Elastographie Transitoire) > 9.6 kPa et un score FibroTest > 0.59 à la Sélection. Un patient ne respectant pas les critères d'inclusion en raison de l'un de ces deux scores, mais ayant eu une biopsie du foie au cours des 12 mois précédant la Sélection avec un score METAVIR de F0-2 ou un stade 0-4 par le système de score Ishak, pourra être inclus.
- Carcinome hépatocellulaire (HCC) diagnostiqué ou suspecté, comme en témoignent les éléments suivants :

<ul style="list-style-type: none"> • <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Antécédents de malignité au cours des 5 dernières années, à l'exception de cancers spécifiques qui sont guéris par résection chirurgicale (par exemple, cancer de la peau). Un patient en cours d'évaluation pour une éventuelle malignité n'est pas éligible. • <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Antécédents de vascularite ou présence de symptômes et de signes de vascularite potentielle [par exemple, éruption vasculaire, ulcération cutanée, présence répétée de sang dans les urines sans cause identifiée] ou antécédents/présence d'autres maladies pouvant être associées à une vascularite (par exemple, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, polychondrite récurrente, mononévrite multiplexe)]. • <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Antécédents de troubles extra-hépatiques éventuellement liés aux conditions immunitaires contre le VHB (par exemple, syndrome néphrotique, tout type de glomérulonéphrite, périartérite noueuse, cryoglobulinémie, hypertension non contrôlée). • <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Patient positif (ou limite positif) pour les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) à la Sélection : <ul style="list-style-type: none"> - Un patient qui répond à ces critères peut être considéré pour l'inclusion dans l'étude suivant : • <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Faible C3/C4 à la Sélection ET preuve d'antécédents ou de manifestations actuelles d'une maladie vasculaire/inflammatoire/auto-immune. • - Un patient avec un C3/C4 faible à la Sélection, devrait avoir ses antécédents médicaux discutés avec le CRDL GSK de l'étude ou son délégué avant son inclusion. • <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Antécédents d'abus/de dépendance à l'alcool ou aux drogues. • - Consommation actuelle d'alcool, selon l'investigateur, susceptible d'interférer avec l'observance du patient. • - Antécédents ou abus actuel de drogue/dépendance, selon l'investigateur, susceptibles d'interférer avec l'observance du patient. • <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> QT corrigé selon la formule de Fridericia (QTcF) ≥ 450 msec (si l'ECG à la Sélection montre un QTcF ≥ 450 msec, la moyenne de 3 mesures doit être utilisée pour confirmer que le patient est non-incluible). • <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 駢 • 		
---	--	--