

Een 52 weken durend, placebogecontroleerd, gerandomiseerd fase 3-onderzoek ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van seladelpar bij proefpersonen met primaire biliaire cholangitis (PBC) en onvoldoende respons op of een intolerantie voor ursodeoxycholzuur (UDCA)

Gepubliceerd: 16-11-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primair: • Evaluatie van de veiligheid en het effect op cholestase van twee seladelpar-regimes (5 mg/dag getitreerd naar 10 mg/dag en 10 mg/dag) gedurende 52 behandelweken vergeleken met placebo
Belangrijkste secundaire doelstellingen: • Evaluatie van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48405

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CymaBay ENHANCE

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Primaire biliare cholangitis; leverziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: CymaBay Therapeutics, Inc.

Overige ondersteuning: CymaBay Therapeutics;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 3, primaire biliare cholangitis (PBC), seladelpar, ursodeoxycholzuur (UCDA)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Respons op het samengestelde eindpunt van AP en totaalbilirubine na 12

maanden:

- o $AP < 1,67 \times$ bovengrens van normaal (ULN), en

- o $\geq 15\%$ daling van AP, en

- o Totaalbilirubine $\leq$ ULN

- Beoordeling van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE's)

(National Cancer Institute [NCI] Common Terminology Criteria for Adverse Events

[CTCAE] Versie 4.0), biochemie en hematologie

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire maten:

- Percentage proefpersonen met $AP \leq 1,0 \times$ ULN na 12 maanden

- Verandering t.o.v. baseline in numerical rating scale (NRS) voor pruritus na

6 maanden

Andere secundaire maten:

- PBC-40 QoL na 6 en 12 maanden
- PBC-40 QoL domein jeuk, en 5-D vragenlijst jeuk
- Respons op het samengestelde eindpunt na 6 maanden
- Percentage proefpersonen met $AP < 1,67 \times ULN$ en $AP < 1,5 \times ULN$ na 6 en 12 maanden
- Percentage proefpersonen met $AP \leq 1,0 \times ULN$ na 6 maanden en 12 maanden
- Verandering t.o.v. baseline in pruritus NRS na 12 maanden
- Absolute en relatieve veranderingen in AP
- Percentage proefpersonen met PBC-responscriteria (Barcelona, Paris I en II, Toronto I en II, Rotterdam)
- Verandering in VK-PBC en GLOBE-risicoscores
- Absolute en relatieve veranderingen in alanineaminotransferase (ALAT), aspartaataminotransferase (ASAT), gamma-glutamyltransferase (GGT), bilirubine (totaal, direct en indirect), lipoproteïnecholesterol met lage dichtheid (LDL-C), lipoproteïnecholesterol met hoge dichtheid (HDL- C), triglyceriden en totaal cholesterol
- Het eerste optreden van een of meer van de volgende incidenten:
 - o Overlijden ongeacht oorzaak
 - o Levertransplantatie
 - o MELD-score ≥ 15
 - o Ongecontroleerde ascites (resistentie tegen diuretica)
 - o Ziekenhuisopname voor een of meer van de volgende nieuwe of teruggekeerde incidenten:

- * varicesbloeding
- * hepatische encefalopathie (gedefinieerd als West Haven score ≥ 2)
- * spontane bacteriële peritonitis (bevestigd met kweek van diagnostische paracentese)
- o Hepatocellulair carcinoom
- o Gevorderde PBC gedefinieerd volgens de Rotterdam-criteria (albumine beneden ondergrens van normaal (LLN) EN totaalbilirubine boven ULN)

Verkennde maten:

- C4 (7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one), fibroblastgroefactor 19 (FGF19), N-terminaal propeptide van type III collageen (Pro-C3)
- Haptoglobine, fibrinogeen en high-sensitivity C-reactief proteïne (hs-CRP), homocysteïne, immunoglobuline M (IgM)
- Autotaxine
- Enhanced liver fibrosis (ELF) score, fibrosis-4 (FIB-4) score, Lok-Index, niet-alcoholische vetlever (NAFLD)-fibrosescore
- Elastografie van de lever (in geselecteerde centra)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Primaire biliare cholangitis (PBC, voorheen bekend als primaire biliare cirrose) is een ernstige en mogelijk levensbedreigende auto-immuunziekte van de lever die wordt gekenmerkt door een gestoorde galstroom (cholestase) en accumulatie van toxische galzuren (BA).

De eerstelijnsbehandeling voor PBC is ursodeoxycholzuur (UDCA), een niet-cytotoxische BA die al meer dan twintig jaar de steunpilaar van de

behandeling is. Echter, tot 40 procent van de patiënten heeft een aanhoudende verhoging van AP en / of bilirubine ondanks UDCA en wordt als ontoereikend ervaren.

Seladelpar (MBX-8025) is een orale, eenmaal daagse, krachtige en selectieve peroxisoom proliferator-geactiveerde receptor (PPAR) δ -agonist. Seladelpar wordt ontwikkeld voor de behandeling van PBC bij personen met onvoldoende respons op UDCA of intolerantie voor UDCA en bij niet-alcoholische steato-hepatitis (NASH). Seladelpar toonde de krachtige en snelle afname van biochemische markers van cholestase (AP, GGT en totaal bilirubine), verminderde een ontstekingsmarker (hs-CRP) en verlaagde LDL-C bij PBC-patiënten met een onvoldoende respons op of intolerantie voor UDCA. Bovendien suggereren de huidige gegevens dat seladelpar een potentieel heeft om PBC-gerelateerde jeuk te verbeteren. Lagere doses seladelpar (tot 10 mg) waren over het algemeen veilig en werden goed verdragen. Er was geen bewijs dat seladelpar bij deze doses werd geassocieerd met transaminaseverhogingen. Er was ook geen bewijs dat seladelpar pruritus veroorzaakte of verergerde. De klinische ervaring met seladelpar is niettemin beperkt en passende voorzorgsmaatregelen zijn in dit protocol opgenomen, met zorgvuldige monitoring van potentiële transaminaseverhogingen

Doel van het onderzoek

Primair:

- Evaluatie van de veiligheid en het effect op cholestase van twee seladelpar-regimes (5 mg/dag getitreerd naar 10 mg/dag en 10 mg/dag) gedurende 52 behandelweken vergeleken met placebo

Belangrijkste secundaire doelstellingen:

- Evaluatie van het effect van seladelpar op normalisatie van de concentratie alkalische fosfatase (AP)
- Evaluatie van het effect van seladelpar op pruritus

Andere secundaire doelstellingen:

- Evaluatie van het effect van seladelpar op kwaliteit van leven (QoL)
- Evaluatie van het effect van seladelpar op andere graadmeters van cholestase, metabole uitkomsten en criteria voor PBC-prognose
- Evaluatie van het effect van seladelpar op de klinisch uitkomsten van PBC

Verkenkend:

- Evaluatie van het effect van seladelpar op markers van ontsteking, galzuursynthese, concentratie autotaxine en markers van leverfibrose

Onderzoeksopzet

Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, 52 weken durende doseringen (placebo, 5/10 mg/dag en 10 mg/dag), parallelle behandelgroepen. Bij proefpersonen op 5/10 mg die het onderzoeksgeneesmiddel verdragen maar niet reageren op de behandeling uitgaande van het samengestelde eindpunt, wordt de dosis aangepast na 6 maanden behandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeks patienten worden 1:1:1 toegewezen aan een van de volgende behandelingsarmen: • Seladelpar 5/10 mg • Seladelpar 10 mg • Placebo

Inschatting van belasting en risico

Patiënten worden gevraagd om procedures te ondergaan zoals beschreven op pagina's 26 - 27 van het onderzoeksprotocol. Deze procedures omvatten lichamelijk onderzoek, bloedafname (bijv. Hepatitis B- en C-tests, enz.), urine afname (o.a. drugs screening, etc.), vitale functies, ECG, abdominale echografie, lever-elastografie (in geselecteerde centra), leverbiopsie, invullen van vragenlijsten, beantwoorden van de vragen van de onderzoeker en het onderzoeksteam en toediening van het onderzoeksgeneesmiddel. Daarnaast wordt aan vruchtbare proefpersonen gevraagd voorbehoedsmiddelen te gebruiken, en vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden, krijgen zwangerschapstests.

De deelname van proefpersonen aan dit onderzoek duurt ongeveer 60 weken (ongeveer 1 jaar en 2 maanden). Deze duur omvat een screeningsperiode (tot 2 weken), een inlooperperiode (tot 2 weken), een behandelingsperiode van 12 maanden (52 weken) en een laatste follow-upbezoek (4 weken).

Het onderzoeksgeneesmiddel is een niet-geregistreerde medicatie. Mogelijke bekende bijwerkingen zijn beschreven in het IB en de patiëntinformatie en kunnen ook tijdens dit onderzoek voorkomen. Vaak voorkomende bijwerkingen die werden gemeld bij gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel (komen voor bij 1 op de 10 personen of meer): huid jeuk, misselijkheid (misselijkheid met de neiging tot braken), opgezet buik (gas of vocht in de buik), buikpijn, artralgie (gewrichtspijn), diarree, vermoeidheid, hoofdpijn, nasofaryngitis (infectie van neus en keel) en urineweginfectie.

Other adverse event reported related to use of study drug (occur in less than 1 in 10 people): Asymptomatic hepatic enzyme (ALT and AST) increase, Peripheral swelling or edema, Cough, Dizziness, Dry mouth, Muscle spasms, Oropharyngeal pain (throat pain), Vomiting, Abdominal tenderness, Asthenia (weakness or loss of strength), Back pain, Blood creatine phosphokinase increased, Bronchitis, Chest discomfort, Constipation, Cystitis (urinary bladder inflammation), Dyspepsia (indigestion), Erythema (skin inflammation or reddening), Gastroesophageal reflux disease (GERD), Myalgia (muscle pain), Nasal congestion and Neck pain. Furthermore, there may be risks associated with study procedures (i.e. blood draw, abdominal ultrasound, liver elastography, etc.)

Andere gerapporteerde bijwerkingen gerelateerd aan het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers): asymptomatisch leverenzym (ALT en AST) toename, perifere zwelling of oedeem, hoest, duizeligheid, droge mond, spierkrampen, orofaryngeale pijn (keel pijn), braken, buikgevoeligheid, asthenie (zwakte of krachtverlies), rugpijn, verhoogde bloedcreatinefosfokinase, bronchitis, ongemak in het borst, constipatie, cystitis (blaasontsteking van de blaas), dyspepsie (indigestie), erytheem

(huidontsteking of rood worden)), gastro-oesofageale refluxziekte (GERD), myalgie (spierpijn), verstopte neus en nekpijn. Verder kunnen er risico's zijn verbonden aan de onderzoeksprocedures (d.w.z. bloedafname, abdominale echografie, leverelastografie, enz.).

Het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel kan resulteren in een verbetering van de PBC- en PBC-geassocieerde jeuk van de proefpersoon, maar een verbetering is niet voor alle proefpersonen gegarandeerd. Sommige proefpersonen kunnen helemaal niet verbeteren.

Contactpersonen

Publiek

CymaBay Therapeutics, Inc.

7575 Gateway Boulevard Suite 110
Newark 94560
US

Wetenschappelijk

CymaBay Therapeutics, Inc.

7575 Gateway Boulevard Suite 110
Newark 94560
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)

Om voor onderzoeksdeelname in aanmerking te komen moeten proefpersonen voldoen aan elk van de volgende criteria:

1. Schriftelijke geïnformeerde toestemming hebben gegeven (ondertekend en gedateerd) en eventuele goedkeuringen die vereist zijn door de plaatselijke wetgeving
2. 18 tot en met 75 jaar
3. Man of vrouw met de diagnose PBC, aan de hand van minimaal twee van de volgende criteria:
 - AP boven ULN gedurende ten minste zes maanden in de voorgeschiedenis
 - Positieve titers van antimitochondriale antistoffen (AMA) ($>1/40$ bij immunofluorescentie of M2-positief bij *enzyme linked immunosorbent*-assay) of positief op PBC-specifieke antinucleaire antistoffen
 - Gedocumenteerde uitslag van leverbiopsie overeenkomend met PBC
4. Op stabiele en aanbevolen dosis UDCA gedurende de voorgaande twaalf maanden OF intolerant voor UDCA (laatste dosis UDCA > 3 maanden voorafgaand aan screening)
5. AP $\geq 1,67 \times$ ULN
6. Vrouwelijke proefpersonen die kinderen kunnen krijgen, moeten voor anticonceptie minimaal één barrièremethode en een tweede effectieve anticonceptiemethode gebruiken tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 90 dagen na de laatste dosis. Mannelijke proefpersonen die seksueel actief zijn met vrouwelijke partners die kinderen kunnen krijgen, moeten voor anticonceptie een barrièremethode gebruiken en hun vrouwelijke partners moeten een tweede effectieve anticonceptiemethode gebruiken tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 90 dagen na de laatste dosis.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Om voor onderzoeksdeelname in aanmerking te komen mogen proefpersonen aan geen enkele van de volgende criteria voldoen:

1. Eerdere blootstelling aan seladelpar (MBX-8025)
2. Een medische aandoening (afgezien van PBC) die naar de mening van de onderzoeker volledige deelname aan het onderzoek zou uitsluiten of de resultaten ervan zou vertekenen (bijvoorbeeld kanker)
3. ASAT boven $3 \times$ ULN
4. ALAT boven $3 \times$ ULN
5. Totaalbilirubine boven $2,0 \times$ ULN
6. Gevorderde PBC gedefinieerd volgens de Rotterdam-criteria (albumine onder LLN EN totaalbilirubine boven $1 \times$ ULN)
7. Creatinekinase (CK) boven $1,0 \times$ ULN
8. eGFR onder $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (berekend middels MDRD-formule)
9. International normalized ratio (INR) boven $1,0 \times$ ULN
10. Bloedplaatjes onder $100 \times 10^3/\mu\text{l}$

11. Aanwezigheid van klinisch significante leverdecompensatie, zoals:
 - Levertransplantatie in de voorgeschiedenis, op dit moment op wachtlijst voor levertransplantatie, of huidige MELD-score ≥ 15
 - Complicaties van portalehypertensie, zoals bekende oesofagusvarices, varicesbloeding of gerelateerde interventies (zoals het aanleggen van een transjugulaire intrahepatische portosystemische shunt) in de voorgeschiedenis, relevante ascites, hepatische encefalopathie
 - Cirrose met complicaties, bijvoorbeeld spontane bacteriële peritonitis in de voorgeschiedenis
12. Andere chronische leveraandoeningen:
 - a. Kenmerken van auto-immuunhepatitis vastgesteld door de onderzoeker op basis van immuunserologie, leverbiochemie en histologie
 - b. Primaire scleroserende cholangitis vastgesteld aan de hand van bevindingen op diagnostische cholangiografie
 - c. Geschiedenis van of klinische aanwijzingen voor alcoholische leveraandoening
 - d. Geschiedenis van of klinische aanwijzingen voor alfa 1-antitrypsinedeficiëntie
 - e. Non-alcoholische steatohepatitis bevestigd middels biopsie
 - f. Geschiedenis van of aanwijzingen voor syndroom van Gilbert met verhoogd totaalbilirubine
 - g. Geschiedenis van of aanwijzingen voor hemochromatose
 - h. Hepatitis B gedefinieerd als aanwezigheid van hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg)
 - i. Hepatitis C gedefinieerd als de aanwezigheid van HCV RNA
13. Bekend mwt HIV in de voorgeschiedenis
14. Aanwijzingen voor significant alcoholgebruik
15. Aanwijzingen voor drugsmisbruik
16. Proefpersonen met ontoereikende respons op obeticholzuur (OCA) of intolerantie voor OCA: OCA moet 30 dagen voorafgaand aan de screening worden gestaakt
17. Gebruik van colchicine, methotrexaat, azathioprine of langdurige systemische corticosteroïden (> 2 weken) binnen twee maanden voorafgaand aan screening
18. Gebruik van fibraten binnen 30 dagen voorafgaand aan screening
19. Gebruik van simvastatine binnen 7 dagen voorafgaand aan screening
20. Gebruik van een experimentele of niet goedgekeurde behandeling voor PBC binnen 30 dagen voorafgaand aan screening
21. Gebruik van een experimenteel of niet goedgekeurd immunosuppressivum binnen 30 dagen voorafgaand aan screening
22. Behandeling met een ander onderzoeksgeneesmiddel of -hulpmiddel binnen 30 dagen of binnen 5 halfwaardetijden, wat langer is, voorafgaand aan screening
23. Voor vrouwen, zwangerschap of borstvoeding gevend
24. Andere aandoening(en) die naar het oordeel van de onderzoeker de veiligheid van de proefpersoon in gevaar zou(den) kunnen brengen of negatieve gevolgen zou(den) kunnen hebben voor de kwaliteit van het klinische onderzoek

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	20-02-2019
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	seladelpar
Generieke naam:	seladelpar

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2019
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2018-001171-20-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03602560
CCMO	NL67407.091.18