

Assure: een open-label, langetermijn onderzoek ter beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van seladelpar bij proefpersonen met primaire biliaire cholangitis (PBC).

Gepubliceerd: 31-03-2021 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511753-22-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair: • Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van seladelpar Secundair: • Het beoordelen van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51913

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ASSURE

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen
- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Primaire biliaire cirrose; Leverziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: CymaBay Therapeutics Inc

Overige ondersteuning: Farmaceutisch bedrijf

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: langetermijn onderzoek, Open-label, Primaire Biliaire Cholangitis (PBC), Seladelpar

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE's) (National Cancer

Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versie 5.0),

biochemie- en hematologieresultaten

Secundaire uitkomstmaten

1. Optreden van de volgende beoordeelde klinische resultaten van PBC:

- o Algemeen sterftecijfer

- o Levertransplantatie

- o Model voor eindstadium leverziekte (Model for End-Stage Liver Disease, MELD)

score ≥ 15 bij ten minste 2 opeenvolgende bezoeken

- o Ascites waarvoor behandeling nodig is

- o Ziekenhuisopname voor een nieuw voorval of herhaling van:

- * Varicesbloeding

- * Hepatische encefalopathie (zoals gedefinieerd met een West Haven-score ≥ 2)

- * Spontane bacteriële peritonitis (bevestigd met een cultuur van diagnostische paracentese)

2. Biochemische markers:

- o Respons op het samengesteld eindpunt van alkalische fosfatase (ALP) en totaal

bilirubine

o Percentage proefpersonen met normalisatie van ALP

3. Relatieve en absolute veranderingen van ALP, aspartaat-aminotransferase (AST), alanine-aminotransferase (ALT), gamma-glutamyltransferase, bilirubine (totaal, direct, indirect)

4. Verandering ten opzichte van de baseline in de numerieke beoordelingsschaal (NRS) voor pruritus

Verkenkend

1. Veranderingen in leverhistologie op basis van beoordeling van biopsieanalyse

2. Plasmaconcentraties van seladelpar en zijn metabolieten (M1, M2, M3)

3. Verandering ten opzichte van de baseline in QoL-vragenlijsten (PBC-40, 5-D Jeuk)

4. Verandering ten opzichte van de baseline op risicoscores per bezoek op United Kingdom-Primary Biliary Cirrhosis (UK-PBC) and Global PBC Study Group

5. Absolute en relatieve veranderingen in lipiden en galzuren, en biomarkers van galzuursynthese 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one (C4) en fibroblast groeifactor 19 (FGF-19)

6. Resultaten van PBC-responscriteria (Barcelona, Parijs I en II, Toronto I en II, Rotterdam)

7. Absolute en relatieve verandering in markers van verhoogde leverfibrose, zoals gemeten met leverstijfheid met de FibroScan®

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Primaire biliaire cholangitis (PBC, voorheen bekend als primaire biliaire cirrose) is een ernstige, zeldzame auto-immuunleverziekte, die langzaam verergert en mogelijk levensbeperkend is en wordt gekenmerkt door een verstoorde galstroom (cholestase) en ophoping van giftige galzuren. De ziekte komt vaker voor bij vrouwen en ontstaat meestal op middelbare leeftijd. Het ziekteverloop is meestal langzaam maar heeft vaak veel invloed; patiënten met het grootste risico op slechte resultaten in de toekomst zijn te herkennen op basis van ontstaanspatronen, waaronder biochemische ziektemarkers bij de baseline en tijdens de behandeling.

Het kenmerk van PBC is cholestase, secundair aan hepatobiliair letsel en galzuurophopingen, met een bijbehorende verhoging van biomarkers in serum die samenhangen met de ziekte, waaronder alkalische fosfatase (ALP), gamma-glutamyltransferase (GGT) en, afhankelijk van de ernst van de ziekte, bilirubine- en levertransaminasen. Serologisch gezien wordt PBC gekenmerkt door de aanwezigheid van antimitochondriale antilichamen (AMA) bij bijna alle patiënten. Klinische symptomen van PBC zijn onder meer pruritus en vermoeidheid, wat voor veel patiënten invaliderend is. De piek van de PBC-incidentie is rond het vijfde decennium van het leven en het komt soms voor bij personen jonger dan 25 jaar (2). De leverhistopathologie van patiënten met PBC wordt gekenmerkt door portaalontsteking en immuungemedieerde vernietiging van de intrahepatische galwegen. Deze veranderingen vinden op verschillende snelheden plaats en met verschillende graden van ernst. Het verlies van galwegen leidt tot verminderde galafscheiding en de ophoping van hydrofobe galzuren in de lever, wat leidt tot in hepatocellulair letsel, fibrose, cirrose en uiteindelijk leverfalen.

De eerstelijnsbehandeling voor PBC is ursodeoxycholinezuur (UDCA), een niet-cytotoxisch galzuur dat al meer dan 20 jaar de hoeksteen van behandeling is. Ondanks UDCA heeft 40% van de patiënten echter aanhoudende verhoogde ALP en/of bilirubine en wordt beschouwd als onvoldoende respons vertonend (16). Obeticholzuur, een synthetisch analoog van chenodeoxycholinezuur, werd in 2016 voorwaardelijk goedgekeurd door de Amerikaanse Food and Drug Administration en het Europees Geneesmiddelenbureau, op basis van belangrijke verlagingen van de ALP-concentraties, terwijl de normale concentratie totaal bilirubine behouden blijft, bij proefpersonen met PBC die onvoldoende respons vertonen op UDCA of als monotherapie bij proefpersonen met PBC die intolerant zijn voor UDCA. Samengevat is het duidelijk dat, ondanks de eerder vermelde therapeutische interventies en recente goedkeuring van obeticholzuur, veel patiënten met PBC niet adequaat reageren op de behandeling en een progressie van hun ziekte blijven vertonen en dat aanvullende behandelingen nodig zijn.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511753-22-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair:

- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van seladelpar

Secundair:

- Het beoordelen van de werkzaamheid op lange termijn van seladelpar
- Het beoordelen van het effect van seladelpar op door de patiënt gemelde resultaten (pruritus)

Verkenkend

- Beoordelen van het effect van seladelpar op leverhistologie, aanvullende metingen van kwaliteit van leven (Quality of Life, QoL), cholestasebiomarkers, lipiden en leverfibrose
- Beoordelen van de plasmaconcentraties van seladelpar en zijn metabolieten

Onderzoeksopzet

Open-label, ongecontroleerd, internationaal observationeel langetermijn onderzoek in meerdere centra. Het onderzoek zal proefpersonen omvatten die deelnamen aan een eerder PBC-onderzoek met seladelpar (CB8025-21629, CB8025-31735 en CB8025-31731), lopende PBC-onderzoeken (CB8025-32048 en CB8025-21838), of toekomstige PBC-onderzoeken met seladelpar die overschakeling toestaan naar CB8025-31731, waardoor hun behandeling kan worden voortgezet. Proefpersonen die eerder placebo kregen in CB8025-31735 kunnen kiezen voor deelname aan dit onderzoek zolang ze voldoen aan de geschiktheidscriteria. Gekwalificeerde proefpersonen krijgen 10 mg seladelpar. Proefpersonen met vastgestelde verdraagbaarheidsproblemen kunnen seladelpar 5 mg krijgen als dat naar de mening van de onderzoeker de juiste startdosis zou zijn. Proefpersonen met 5 mg kunnen worden omhoog getitreerd tot 10 mg na een periode van klinische stabiliteit als de onderzoeker dit medisch gepast acht en na overleg met de medische monitor. Proefpersonen kunnen gedurende het hele onderzoek neerwaarts getitreerd worden van 10 mg tot 5 mg om redenen van veiligheid of verdraagbaarheid. Ze kunnen ook opnieuw worden opgestart op 10 mg als de reden voor voorafgaande neerwaartse titratie is opgelost. De behandeling kan ook opnieuw gestart worden na onderbreken van het onderzoeksmiddel als is overeengekomen dat dit medisch gepast is na overleg tussen de onderzoeker en de medische monitor. Mogelijke aanpassing van doses voor veiligheid of verdraagbaarheid zal gebeuren zoals uiteengezet in paragraaf 6.1.3. Proefpersonen gaan door met inname van ursodeoxycholzuur (UDCA) op hun voorgeschreven dosis.

Proefpersonen worden tijdens de gehele duur van deelname aan het onderzoek beoordeeld op pruritus en QoL.

Proefpersonen worden regelmatig beoordeeld op klinische resultaten van PBC. Proefpersonen die voldoen aan een klinisch resultaat van PBC volgens paragraaf 7.2.7 zullen seladelpar stopzetten.

Proefpersonen die tijdens de behandelperiode met seladelpar stoppen, zullen

worden gevraagd om in het onderzoek te blijven om klinische resultaten van PBC te verzamelen.

Verzameling van monsters voor farmacokinetiek

Proefpersonen zullen worden uitgenodigd om mee te doen aan het verzamelen van monsters voor farmacokinetisch(FK) deelonderzoek ter beoordeling van de plasmaconcentraties van seladelpar en zijn metabolieten. Proefpersonen die toestemming geven voor deelname aan deze verzameling van FK-monsters, zullen 1 monster afstaan voorafgaand aan de dosering (30 minuten vóór de toediening) en 2 monsters na de dosering, na 1 uur $\pm$ 30 minuten en na 3 uur $\pm$ 30 minuten, in maand 3, maand 12 en daarna om de 12 maanden, en bij het bezoek aan het einde van de behandeling (End of Treatment, EOT) of bij het bezoek voor voortijdige beëindiging (Early Termination, ET). Er kan één enkel FK-monster worden verzameld bij een niet-gepland bezoek voor de veiligheid.

Er wordt een oordelende toetsingscommissie voor kritische voorvallen (Critical Event Review Committee, CERC) opgericht om klinische voorvallen die tijdens het onderzoek plaatsvinden te analyseren en beoordelen.

Er wordt een oordelende toetsingscommissie voor pathologie (Pathology Review Committee, PRC) opgericht om de bipten te beoordelen, in overeenstemming met een vooraf bepaald histopathologisch plan.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen krijgen seladelpar 10 mg na toetreding tot het onderzoek. Proefpersonen met vastgestelde verdraagbaarheidsproblemen in het voorgaande onderzoek kunnen 5 mg krijgen als dat naar de mening van de onderzoeker de juiste startdosis zou zijn. De dosis van 5 mg kan omhoog getitreerd worden tot 10 mg na een periode van klinische stabiliteit als de onderzoeker dit medisch gepast acht en na overleg met de medische monitor.

Inschatting van belasting en risico

Voor het onderzoek is het nodig dat de deelnemer 17 keer in 60 maanden tijd naar het ziekenhuis komt. Een bezoek duurt ongeveer 60-120 minuten, afhankelijk van de beoordelingen en procedures die moeten worden uitgevoerd. Er zijn misschien onderzoeksbezoeken die langer duren, maximaal 4 uur (240 minuten).

We doen de volgende onderzoeken:

- Beoordelen van bijwerkingen
- Doornemen van medicatie
- Vitale functies en gewicht
- Volledig of symptoomgericht (kort) lichamelijk onderzoek
- PBC- en cirrosestatus wordt beoordeeld door de onderzoeker
- 12-kanaals elektrocardiogram (ecg)
- Vragenlijsten
- Bloedtest
- PK-deelonderzoek(optioneel)
- COVID-19-test, indien nodig geacht
- Zwangerschapstest op serum bij vruchtbare vrouwen

- FibroScan® (alleen in specifieke centra):
- Buikecho
- Optionele leverbiopsie

Tot op heden hebben 315 PBC-patiënten seladelpar ontvangen in klinische onderzoeken. In deze onderzoeken zijn 106 patiënten ≥ 1 jaar en 51 patiënten ≥ 2 jaar behandeld met seladelpar.

De volgende bijwerkingen zijn vaak gemeld, bij $\geq 10\%$ van de PBC-patiënten (33-51 van 315 patiënten):

- Jeuk (pruritus)
- Zich misselijk voelen met de aandrang tot braken (misselijkheid)
- Urineweginfectie
- Diarree
- Pijn in de bovenbuik

De volgende bijwerkingen zijn soms gemeld, bij $\geq 5\%$ en $< 10\%$ van de PBC-patiënten (16-32 van 315 patiënten):

- Buikpijn
- Vermoeidheid
- Gewrichtspijn
- Hoofdpijn
- Infectie van de neus en keel (nasofaryngitis)
- Infecties van de bovenste luchtwegen
- Duizeligheid
- Hoesten
- Verstopping
- Indigestie (dyspepsie)
- Rugpijn
- Braken
- Droge mond
- Gegeneraliseerde jeuk
- Spierpijn (myalgie)
- Gastro-oesofageale refluxziekte (maagzuur)

Onvoorspelbare onbekende risico's

Alle geneesmiddelen kunnen bijwerkingen veroorzaken of invloed hebben op andere geneesmiddelen die de deelnemer gebruikt. Daarom kan het gebruik van seladelpar voor de deelnemer risico's met zich meebrengen die op dit moment onbekend of onvoorspelbaar zijn.

Risico's van bloedafname

Het afnemen van bloedmonsters kan flauwvallen en wat pijn en/of kneuzing veroorzaken op de plaats op de arm waar het bloed is afgenomen. In zeldzame gevallen kan er een infectie optreden.

Risico's van vasten

Het vasten gedurende 8 uur als voorbereiding op bepaalde bloedafnames en de

buikecho, of ten minste 4 uur als voorbereiding op de FibroScan kan duizeligheid, hoofdpijn, maagklachten of flauwvallen veroorzaken.

Risico*s FibroScan

Tijdens de procedure voelt de deelnemer een lichte trilling op de huid bij de punt van de sonde. Behalve dat zijn er geen risico*s verbonden aan een FibroScan. Het is een pijnloze, snelle en gemakkelijke procedure.

Risico*s van een buikecho

Er zijn praktisch geen risico*s bij deze procedure. De gel kan een beetje koud aanvoelen als hij wordt aangebracht.

Risico*s van een leverbiopsie (de leverbiopsie is optioneel)

- Pijn en ongemak op of in de buurt van de prikplaats, uitstralend naar het gebied rond de rechterschouder
- Bloeding op de biopsieplaats
- Inwendige bloeding, mogelijk tot maximaal enkele uren na de procedure
- Infecties op de biopsieplaats of in inwendige organen
- Punctie van inwendige organen (galblaas, long, darm of nier)
- Allergische reactie op de verdoving
- Risico van 1 op 10.000 op overlijden door een complicatie die het gevolg is van een leverbiopsie

Andere risico*s

De plakkers voor de ecg kunnen huidreacties als roodheid of jeuk veroorzaken. De deelnemer kan op de huid ook plaatselijk ongemak voelen en/of kneuzing ervaren of plaatselijk uitgetrokken haren hebben door het plaatsen van de ecg-afleidingen.

Er kunnen op dit moment nog niet bekende risico*s of bijwerkingen zijn in verband met seladelpar of andere onderzoeksprocedures.

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)

1. Moet schriftelijk geïnformeerde toestemming hebben gegeven (ondertekend en gedateerd)
2. Deelgenomen aan een eerder PBC-onderzoek met seladelpar (onder andere CB8025-21629, CB8025-31735 of CB8025-31731), lopende PBC-onderzoeken (CB8025-32048 of CB8025-21838) of een toekomstig PBC-onderzoek met seladelpar voltooid dat overschakeling toestaat naar CB8025-31731-RE, en die aan de geschiktheidscriteria voor het huidige onderzoek voldoet
3. Vruchtbare vrouwen moeten ten minste één barrièremethode als anticonceptie en een tweede doeltreffende anticonceptiemethode gebruiken, tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 90 dagen na de laatste dosis. Mannelijke proefpersonen die seksueel actief zijn met vruchtbare vrouwelijke partners moeten een barrièremethode als anticonceptie gebruiken en hun vrouwelijke partners moeten een tweede doeltreffende anticonceptiemethode gebruiken tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 90 dagen na de laatste dosis.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria zijn alleen van toepassing voor proefpersonen met een onderbreking van het onderzoeksmiddel van langer dan 4 weken vóór dag 1 van dit onderzoek en voor proefpersonen die deelnamen aan CB8025-21838, ongeacht de onderbreking van seladelpar.

1. Een behandelingsgerelateerde bijwerking (AE) die leidt tot stopzetting van het onderzoeksmiddel in een eerder PBC-onderzoek met seladelpar
2. Een andere medische aandoening dan PBC die, naar het oordeel van de onderzoeker, volledige deelname aan het onderzoek zou uitsluiten of de resultaten van het onderzoek kunnen verstoren (bv. Kanker, een actieve infectie)
3. AST of ALT boven $3 \times$ de bovengrens van normaal (ULN)
4. Totaal bilirubine hoger dan $2 \times$ ULN
5. MELD-score ≥ 12 . Bij proefpersonen die antistollingsmiddelen gebruiken, zal een evaluatie van de baseline INR, samen met eventuele huidige dosisaanpassingen van de antistollingsmiddelen, mee in overweging worden genomen bij het berekenen van deze score. Dit gebeurt in overleg met de medische monitor.
6. Bewijs van geavanceerde PBC zoals gedefinieerd door de Rotterdam-criteria (albumine lager dan $1 \times$ de ondergrens van normaal EN totaal bilirubine hoger dan $1 \times$ ULN)
7. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid ≤ 45 ml/min/1,73 m² (berekend met de Modification of Diet in Renal Disease formule)
8. Auto-immune hepatitis
9. Primaire scleroserende cholangitis
10. Bekende voorgeschiedenis van alfa-1-antitrypsinedeficiëntie
11. Bekende voorgeschiedenis van chronische virale hepatitis
12. Voor vrouwen, zwangerschap of borstvoeding
13. Gebruik van colchicine, methotrexaat, azathioprine of langdurig gebruik van systemische steroïden (bv. prednison, prednisolon, budesonide) (> 2 weken) binnen 2 maanden vóór de screening. Zie het deel over gelijktijdige medicatie voor nog andere medicatie die mogelijk is uitgesloten.
14. Huidig gebruik van fibraten of gebruik van fibraten binnen 3 maanden vóór de screening
15. Huidig gebruik van obeticholinezuur of gebruik van obeticholinezuur binnen 3 maanden vóór de screening
16. Gebruik van een experimentele of niet-goedgekeurde behandeling voor PBC binnen 3 maanden vóór de screening
17. Voorgeschiedenis van gediagnosticeerde of behandelde maligniteit, momenteel of in de afgelopen 2 jaar, of actieve beoordeling van maligniteit; plaatselijke behandeling van plaveiselcelcarcinoom of niet-invasief basaalcelcarcinoom en baarmoederhalskanker in situ is toegestaan, indien passend behandeld voorafgaand aan de screening
18. Behandeling met een andere experimentele behandeling of medisch apparaat binnen 30 dagen of binnen 5 halfwaardetijden vóór de screening, afhankelijk van wat langer is

19. Alle andere aandoeningen die, naar het oordeel van de onderzoeker, de veiligheid van de proefpersoon of de kwaliteit van het klinisch onderzoek in gevaar zouden kunnen brengen
20. Behandeling met immunosuppressiva (bv. cyclosporine, tacrolimus, anti-TNF of andere immunosuppressieve biologicals)
21. Andere medicatie die effect heeft op de lever- of GI-functies zoals absorptie van medicatie of roux-en-y gastric bypassprocedure, is mogelijk ook niet toegestaan en moet geval per geval worden besproken met de medische monitor
22. Positief voor:
- a. Hepatitis B, gedefinieerd als de aanwezigheid van hepatitis B-oppervlakteantigeen
 - b. Hepatitis C, gedefinieerd als de aanwezigheid van hepatitis C-virus ribonucleïnezuur
 - c. Humaan immunodeficiëntievirus (hiv) antilichaam
23. Actieve COVID-19-infectie tijdens de screening

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	15-11-2021
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	seladelpar
Generieke naam:	seladelpar

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-03-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-06-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-04-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-04-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-12-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-01-2024

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
CTIS	CTIS2024-511753-22-00
EudraCT	EUCTR2020-005198-29-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03301506
CCMO	NL75533.091.20