

RESPONSE: Een placebogecontroleerd, gerandomiseerd, fase 3-onderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van seladelpar bij patiënten met primaire biliaire cholangitis (PBC) en onvoldoende respons op of een intolerantie voor ursodeoxycholzuur (UDCA)

Gepubliceerd: 16-03-2021 Laatste bijgewerkt: 25-03-2025

Primaire doelstelling: • Werkzaamheid: het beoordelen van het behandelingseffect van seladelpar op samengestelde biochemische verbetering van cholestasemarkers op basis van alkalische fosfatase (ALP) en totaal bilirubine na 12 maanden behandeling,...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52199

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CymaBay RESPONSE

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: Fase 3, Primaire Biliaire Cholangitis (PBC), Seladelpar, Ursodeoxycholzuur (UDCA)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire metingen:

1. Percentage proefpersonen dat na 12 maanden als responders beschouwd wordt op basis van het volgende samengestelde eindpunt voor ALP en totaal bilirubine na

12 maanden met

a. $ALP < 1,67 \times ULN$

b. $\geq 15\%$ daling in ALP

c. totaal bilirubine $\leq 1,0 \times ULN$

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

(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

[CTCAE] versie 5.0), biochemie en hematologie

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire metingen:

1. Percentage proefpersonen met $ALP \leq 1,0 \times ULN$ na 12 maanden (d.w.z. normalisatie)

2. Verandering na 6 maanden ten opzichte van de baseline in wekelijks gemiddeld pruritus NRS bij proefpersonen met NRS ≥ 4 bij de baseline

Andere secundaire metingen:

1. Percentage proefpersonen op basis van het volgende samengestelde eindpunt voor ALP en totaal bilirubine na 6 maanden

2. Percentage proefpersonen met ALP $\leq 1,0 \times \text{ULN}$ na 6 maanden

3. Percentage proefpersonen met ALP $< 1,67 \times \text{ULN}$ en ALP $< 1,5 \times \text{ULN}$ na 6 en 12 maanden

4. Absolute en relatieve veranderingen in ALP na 3, 6 en 12 maanden

5. Percentage proefpersonen met een afname in NRS ≥ 2 , NRS ≥ 3 of NRS ≥ 4 bij elk bezoek, bij proefpersonen met NRS ≥ 4 bij de baseline

6. Verandering na 3 en 12 maanden ten opzichte van de baseline in pruritus NRS bij proefpersonen met NRS ≥ 4 bij de baseline

7. Verandering ten opzichte van de baseline op de vragenlijst over kwaliteit van leven voor gebruik bij PBC (PBC-40 QoL) bij elk bezoek (totaalscore en domeinscore)

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

9. Absolute en relatieve veranderingen bij elk bezoek in ALT, AST, GGT, bilirubine (totaal, direct en indirect) en 5*-nucleotidase

10. Het eerste optreden van PBC-gerelateerde klinische resultaten, zoals gedefinieerd door het onderstaande:

a. algemeen sterftecijfer

b. levertransplantatie

- c. MELD-score ≥ 15 bij ten minste 2 opeenvolgende bezoeken
- d. ascites waarvoor behandeling nodig is
- e. ziekenhuisopname voor een nieuw voorval of terugkeer van één van de onderstaande aandoeningen:
 - i. varicesbloeding
 - ii. hepatische encefalopathie (zoals gedefinieerd met een West Haven-score ≥ 2)
 - iii. spontane bacteriële peritonitis (bevestigd door een cultuur van diagnostische paracentese)

Verkenkend:

1. Veranderingen in leverhistologie op basis van pathologische beoordeling van biopsieweefsel
2. Resultaten van PBC-responscriteria (Barcelona, Parijs I en II, Toronto I en II, Rotterdam)
3. Veranderingen ten opzichte van de baseline in pruritus NRS op basis van extra drempelwaarden voor verbetering in en baseline jeukstatus
4. Veranderingen ten opzichte van de baseline op het jeukdomein van de PBC-40 QoL en de 5-D pruritus schaal
5. Absolute en relatieve veranderingen in lipiden, galzuren, sterolen en biomarkers van galzuursynthese: 7α -hydroxy-4-cholesten-3-one en fibroblast groeifactor 19
6. Plasmaconcentraties van seladelpar en de metabolieten ervan (M1, M2, M3)
7. Absolute en relatieve veranderingen in ontstekingsmarkers/markers van immuunreactiviteit (bv. C-reactief proteïne met hoge gevoeligheid, fibrinogeen, haptoglobine, tumornecrosefactor-alfa en antilichamen)

8. Absolute en relatieve veranderingen in markers van verhoogde leverfibrose, zoals gemeten met leverstijfheid met de FibroScan®
9. Absolute en relatieve veranderingen in markers van leverletsel: CK18 (M65) en MIR 122

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 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

Primaire doelstelling:

- Werkzaamheid: het beoordelen van het behandelingseffect van seladelpar op samengestelde biochemische verbetering van cholestasemarkers op basis van alkalische fosfatase (ALP) en totaal bilirubine na 12 maanden behandeling, vergeleken met placebo
- Veiligheid: beoordelen van de veiligheid van seladelpar gedurende een behandeling van 12 maanden, vergeleken met placebo

Belangrijkste secundaire doelstelling:

- Beoordelen van het effect van seladelpar op de normalisatie van ALP-waarden na 12 maanden behandeling, vergeleken met placebo
- Beoordelen van het effect van seladelpar op pruritus na 6 maanden behandeling, vergeleken met placebo, bij proefpersonen met matige tot ernstige pruritus bij de baseline

Andere secundaire doelstellingen:

- Beoordelen van het effect van seladelpar op kwaliteit van leven (Quality of Life, QoL)
- Beoordelen van het effect van seladelpar op andere cholestasemetingen, metabolische markers en prognostische criteria voor PBC
- Beoordelen van het effect van seladelpar op met PBC samenhangende klinische resultaten

Verkennde doelstellingen:

- Beoordelen van het effect van seladelpar op histologie, aanvullende metingen van kwaliteit van leven (Quality of Life, QoL), cholestasebiomarkers en ontstekingsbiomarkers, lipiden en auto-antilichaamprofielen, galzuursynthese, leverfibrose en leverletsel
- Beoordelen van de plasmaconcentraties van seladelpar en metabolieten

Onderzoeksopzet

Dit is een internationaal, multicenter beoordeling van seladelpar in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, parallelgroep onderzoek bij patiënten met PBC. Ongeveer 180 proefpersonen worden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 (seladelpar:placebo), in ongeveer 180 centra wereldwijd. Proefpersonen die meedoen hebben bevestigde PBC, zoals gedefinieerd door 2 van de volgende 3 diagnostische criteria: (1) voorgeschiedenis van ALP hoger dan $1,0 \times$ de bovengrens van normaal (upper limit of normal, ULN) gedurende ten minste 6 maanden; (2) positief antimitochondriale antilichaam (AMA) titer ($> 1:40$ op immunofluorescentie of M2-positief door enzym-linked immunosorbent assay [ELISA]) of positieve PCB-specifieke antinucleaire antilichamen (ANA*s); en (3) gedocumenteerde leverbiopsieresultaten consistent met PBC.

Proefpersonen die meedoen moeten ten minste 12 maanden UDCA hebben gekregen (> 3 maanden stabiele dosis voorafgaand aan de screening) of intolerant zijn voor UDCA (laatste dosis UDCA > 3 maanden voorafgaand aan de screening). Tijdens het onderzoek wordt het onderzoeksgeneesmiddel toegediend als toevoeging op de

UDCA-behandeling voor proefpersonen die UDCA verdragen; voor proefpersonen met UDCA-intolerantie wordt het onderzoeksgeneesmiddel toegediend als monotherapie. Proefpersonen met aanwezigheid of voorgeschiedenis van cirrose met complicaties, het syndroom van Gilbert met verhoogd totaal bilirubine, primaire scleroserende cholangitis (PSC), huidige kenmerken van auto-immuunhepatitis (AIH), middels een biopsie bevestigde niet-alcoholische steatohepatitis (NASH), alcoholische leverziekte of chronische hepatitis B of C, worden uitgesloten. Om de ziektestatus van hun lever vóór en na de behandeling vast te stellen, worden alle proefpersonen aangemoedigd om een leverbiopsie te ondergaan tijdens de screeningsperiode (tenzij een eerder biopt beschikbaar is dat aan de vereiste kwaliteit voldoet) en na 1 jaar behandeling, of bij voortijdige beëindiging als de proefpersonen zich uit het onderzoek terugtrekken, mits hij/zij minstens 6 maanden behandeling heeft gekregen. Er wordt alleen een follow-up leverbiopsie uitgevoerd bij proefpersonen die een leverbiopsie hebben ondergaan bij de baseline.

In bepaalde centra zal transiënte elastografie met FibroScan® worden uitgevoerd om de leverstijfheid te beoordelen bij de baseline en tijdens de behandelingsperiode, of bij voortijdige beëindiging.

Op dag 1 worden de proefpersonen gerandomiseerd naar een van de twee behandelingsgroepen (seladelpar 10 mg of placebo) in een verhouding van 2:1. Proefpersonen worden bij de randomisatie gestratificeerd volgens ALP < 350 E/l versus ≥ 350 E/l en pruritus numerieke beoordelingsschaal (numerical rating scale, NRS) (< 4 versus ≥ 4), om te zorgen voor een gelijkmatige verdeling in de behandelingsgroepen.

De totale duur van het onderzoek voor elke proefpersoon is maximaal ~14 maanden en bestaat uit een screeningsperiode (maximaal 3 weken), een aanlooperperiode (maximaal 2 weken), een behandelingsperiode met een maximale duur van 12 maanden en een opvolgingsperiode voor de veiligheid (2 weken [14 dagen +3] na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, alleen voor proefpersonen die niet meedoen aan het langetermijnonderzoek).

De screeningsperiode is maximaal 3 weken, waarbij bevestigd wordt of de proefpersoon in aanmerking komt voor deelname aan het onderzoek. De aanlooperperiode begint 2 weken vóór het geplande bezoek op dag 1; bij dit bezoek beginnen proefpersonen met hun pruritus-beoordeling, gebruikmakend van een e-dagboek. Een leverbiopsie zal op elk moment tussen de screening en dag 1 worden uitgevoerd voor proefpersonen die bereid zijn om de procedure te ondergaan en waarvan bevestigd is dat ze in aanmerking komen voor het onderzoek (tenzij een eerder biopt beschikbaar is dat aan de vereiste kwaliteit voldoet).

Op dag 1 beginnen de proefpersonen met de behandelingsperiode. Proefpersonen krijgen gedurende 12 maanden een dubbelblinde behandeling. Na het afronden van de behandelingsperiode worden proefpersonen uitgenodigd om mee te doen aan een open-label langetermijnonderzoek (onderzoek CB8025-31731), waarbij elke proefpersoon seladelpar toegediend krijgt en proefpersonen met placebo de behandeling met seladelpar starten. Proefpersonen die niet aan het langetermijnonderzoek deelnemen, ondergaan 2 weken (14 dagen +3) na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel een opvolgingsbezoek.

Tijdens de 12 maanden durende behandelingsperiode zullen de proefpersonen een

bezoek afleggen in maand 1 en daarna om de 3 maanden, vanaf maand 3 tot en met maand 12. Bezoeken kunnen plaatsvinden in het ziekenhuis, thuis door een thuiszorgorganisatie of gebruikmakend van virtuele technologieën.

Proefpersonen worden gevraagd om een elektronisch dagboek (e-dagboek) te gebruiken om pruritus en QoL tijdens de deelname aan het onderzoek te beoordelen. Het e-dagboek wordt bij het aanloopbezoek uitgereikt en bevat de volgende vragenlijsten: pruritus NRS, 5-dimensie (5-D) Jeuk, algemene patiëntenindruk van ernst (Patient Global Impression of Severity, PGI-S), algemene patiëntenindruk van verandering (Patient Global Impression of Change, PGI-C) en PBC-40. Proefpersonen beoordelen hun pruritus dagelijks met de pruritus NRS, vanaf het aanloopbezoek tot en met de eerste 6 maanden van de behandeling. Na 6 maanden wordt pruritus maandelijks beoordeeld met de pruritus NRS tot maand 12, gedurende 7 opeenvolgende dagen per maand. 5-D Jeuk wordt van het aanloopbezoek tweewekelijks beoordeeld tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling en daarna maandelijks. PBC-40, PGI-S en PGI-C worden na 1 maand en om de 3 maanden beoordeeld, vanaf de start van de behandeling en gedurende de gehele duur van het onderzoek.

Tijdens het onderzoek worden proefpersonen regelmatig beoordeeld op de progressie van hun ziekte, door informatie te verzamelen over klinische PBC-resultaten.

Proefpersonen die de behandeling met onderzoeksgeneesmiddel hebben stopgezet om een andere reden dan een bepaald klinisch PBC-resultaat, zullen worden gevraagd om in het onderzoek te blijven zonder onderzoeksgeneesmiddel in te nemen.

Proefpersonen die op enig moment de behandeling met onderzoeksgeneesmiddel stopzetten en niet in het onderzoek blijven, komen naar een bezoek voor voortijdige beëindiging. Proefpersonen die weigeren om zonder inname van het onderzoeksgeneesmiddel in het onderzoek te blijven of die niet aan het langetermijnonderzoek deelnemen, worden jaarlijks opgebeld om de PBC-resultaten vast te stellen.

De opzet van het onderzoek implementeert veiligheidscriteria om proefpersonen te controleren op mogelijk door geneesmiddel veroorzaakt leverletsel (drug induced liver injury, DILI), nierletsel, spiertoxiciteit of letsel aan de alvleesklier met acties om ofwel de onderzoeksmedicatie stop te zetten ofwel om het geval te onderzoeken voorafgaand aan acties met de onderzoeksmedicatie op basis van door het protocol gespecificeerde controlecriteria. Het onderzoeksgeneesmiddel kan omlaag getitreerd worden naar een lagere dosis, indien dit om redenen van veiligheid of verdraagbaarheid noodzakelijk wordt geacht door de onderzoeker. Neerwaartse titratie naar 5 mg voor proefpersonen die 10 mg krijgen en neerwaartse titratie naar placebo voor proefpersonen die placebo krijgen. Neerwaartse titratie wordt geblindeerd uitgevoerd. Voor proefpersonen die aan een van de gedefinieerde klinische PBC-resultaten voldoen, wordt het onderzoek stopgezet en vindt er een bezoek voor voortijdige beëindiging plaats.

FK-monsterafname

Proefpersonen worden uitgenodigd om deel te nemen aan een farmacokinetische (FK)-monsterafname, ter beoordeling van de plasmaconcentraties van seladelpar en de metabolieten ervan. Proefpersonen die toestemming geven om aan deze

PK-monsterafname deel te nemen, zullen in maand 3 en in maand 12 1 monster afstaan voorafgaa

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeks patiënten worden 2:1 (seladelpar 10 mg:placebo) Randomisatie wordt gestratificeerd volgens de volgende factoren: • ALP-concentratie < 350 E/l versus ALP-concentratie ≥ 350 E/l • Pruritus NRS < 4 versus NRS ≥ 4

Inschatting van belasting en risico

Patiënten worden gevraagd om procedures te ondergaan zoals beschreven op pagina's 24 - 25 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.

De volgende bijwerkingen zijn vaak gemeld, bij ≥ 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 ≥ 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)

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)

Proefpersonen moeten aan de onderstaande criteria voldoen om in aanmerking te komen voor onderzoeksdeelname:

1. Moeten schriftelijk geïnformeerde toestemming hebben gegeven (ondertekend en gedateerd) en alle machtigingen, vereist door plaatselijke wetgeving, hebben verleend.
 2. 18 tot en met 75 jaar oud.
 3. Man of vrouw met een diagnose van PBC, op basis van één van de twee volgende criteria:
 - a. voorgeschiedenis van ALP hoger dan $1,0 \times \text{ULN}$ gedurende ten minste 6 maanden.
 - b. positieve AMA-titer ($> 1:40$ op immunofluorescentie of M2-positief met ELISA) of positieve PBC-specifieke ANA.
 - c. gedocumenteerde leverbiopsieresultaten consistent met PBC.
 4. UDCA gedurende de afgelopen 12 maanden (stabiele dosis gedurende > 3 maanden voorafgaand aan de screening) OF intolerant voor UDCA (laatste dosis UDCA > 3 maanden voorafgaand aan de screening).
 5. Laboratoriumparameters gemeten door het centraal laboratorium bij screening:
 - a. $\text{ALP} \geq 1,67 \times \text{ULN}$.
 - b. Aspartaat-aminotransferase (AST) $\leq 3 \times \text{ULN}$.
 - c. Alanine-aminotransferase (ALT) $\leq 3 \times \text{ULN}$.
 - d. Totaal bilirubine $\leq 2 \times \text{ULN}$.
 - e. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid $> 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (berekend aan de hand van de MDRD-formule [Modification of Diet in Renal Disease]).
 - f. Internationale genormaliseerde ratio (INR) lager dan $1,1 \times \text{ULN}$.Voor proefpersonen die behandeld worden met anticoagulantia, moet INR worden gehandhaafd in het bereik dat nodig is voor profylaxe voor hun specifieke ziekte.
 - g. Aantal bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$.
- OPMERKING: PT, INR en bloedplaatjes kunnen lokaal worden gedaan bij het

screeningsbezoek indien de onderzoeker dit noodzakelijk acht na overleg met de medische monitor, in gevallen waarbij centraal gelezen monsters als ongeldig worden beschouwd.

6. Vruchtbare vrouwen (rubriek 8.1.1) moeten ten minste 1 barrièremethode gebruiken 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 gebruiken als anticonceptie 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)

Om voor deelname aan het onderzoek in aanmerking te komen, mogen proefpersonen niet voldoen aan gelijk welke van de volgende criteria:

1. Eerdere blootstelling aan seladelpar (MBX-8025).
2. Een andere medische aandoening dan PBC die, naar het oordeel van de onderzoeker, volledige deelname aan het onderzoek zou uitsluiten (bv. kanker) of de resultaten van het onderzoek kunnen verstoren (bv. ziekte van Paget, eender welke actieve infectie).
3. Geavanceerde PBC zoals gedefinieerd door de Rotterdam-criteria (albumine lager dan de ondergrens van normaal EN totaal bilirubine hoger dan $1,0 \times \text{ULN}$).
4. Aanwezigheid van klinisch significante leverdecompensatie, inclusief het onderstaande:
 - a. voorgeschiedenis van levertransplantatie, staat op dit moment op de wachtlijst voor levertransplantatie of een huidige score in het model voor eindstadium leverziekte (MELD) ≥ 12 . Voor proefpersonen die antistollingsmedicatie gebruiken, wordt de beoordeling van de baseline INR, gezamenlijk met hun huidige dosisaanpassingen van hun antistollingsmedicatie, in aanmerking genomen bij het berekenen van de MELD-score. Dit gebeurt in overleg met de medisch monitor.
 - b. complicaties van portale hypertensie, inclusief gekende slokdarmvarices, voorgeschiedenis van varicesbloedingen of gerelateerde interventies (bv. plaatsing van een transjugulaire intrahepatische portosystemische shunt), ascites en hepatische encefalopathie.
 - c. cirrose met complicaties, inclusief voorgeschiedenis of aanwezigheid van spontane bacteriële peritonitis, hepatocellulair carcinoom of hepatorenaal syndroom.
5. Andere chronische leverziekten:
 - a. huidige kenmerken van AIH, zoals bepaald door de onderzoeker op basis van immunoserologie, leverbiochemie of historisch bevestigde leverhistologie.
 - b. PSC bepaald door de aanwezigheid van diagnostische cholangiografische bevindingen.

- c. voorgeschiedenis of klinisch bewijs van alcoholische leverziekte.
 - d. voorgeschiedenis of klinisch bewijs van alfa-1 antitrypsine deficiëntie.
 - e. voorgeschiedenis van met een biopsie bevestigde NASH.
 - f. voorgeschiedenis of bewijs van het syndroom van Gilbert met verhoogd totaal bilirubine.
 - g. voorgeschiedenis of bewijs van hemochromatose.
 - h. hepatitis B, gedefinieerd als de aanwezigheid van hepatitis B-oppervlakteantigeen.
 - i. hepatitis C, gedefinieerd als de aanwezigheid van ribonucleïnezuur van het hepatitis C-virus.
 - j. voorgeschiedenis, bewijs of een sterk vermoeden van hepatobiliaire maligniteit op basis van beeldvorming, laboratoriumwaarden bij de screening en/of klinische symptomen.
6. Gekende voorgeschiedenis van humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of positieve antilichaamtest bij screening.
 7. Klinisch significante alcoholconsumptie, gedefinieerd als meer dan 2 drankeenheden per dag (equivalent aan 20 g) bij vrouwen en 3 drankeenheden per dag (equivalent aan 30 g) bij mannen, of onvermogen om de alcoholinname op een betrouwbare manier te kwantificeren.
 8. Voorgeschiedenis van gediagnosticeerde of behandelde maligniteit, nu of in de afgelopen 2 jaar, of lopende beoordeling van maligniteit; plaatselijke behandeling van plaveiselcelhuidkankers of niet-invasief basaalcelhuidkankers en baarmoederhalscarcinoom in situ is toegestaan, indien passend behandeld voorafgaand aan de screening.
 9. Behandeling met obeticholzuur (obeticholic acid, OCA) en fibraten (bv. bezafibraat, fenofibraat, elafibranor, lanifibranor, pemafibraat, saroglitazar), 6 weken voorafgaand aan de screening.
 10. Behandeling met colchicine, methotrexaat, azathioprine of langdurige systemische corticosteroïden (> 2 weken), gedurende 2 maanden voorafgaand aan de screening. Zie sectie 7 voor aanvullende medicaties die uitgesloten kunnen worden.
 11. Behandeling met anti-pruritische geneesmiddelen (bv. cholestyramine, naltrexon, rifampicine, sertraline of een experimentele benadering), op een stabiele dosis gedurende 1 maand voorafgaand aan de screening.
 12. Behandeling met een andere experimentele behandeling of experimenteel hulpmiddel binnen 30 dagen of binnen 5 halfwaardetijden voorafgaand aan de screening, afhankelijk van wat langer is.
 13. Voor vrouwen, zwangerschap of borstvoeding.
 14. 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.
 15. Behandelingen met immunosuppressiva (bv. cyclosporine, tacrolimus, anti-TNF of andere biologische immunosuppressiva).
 16. Andere medicaties die de lever- of GI functie aantasten, zoals absorptie van medicaties, of de gastric bypass-procedure volgens Roux *en Y*, kunnen verboden worden en dienen per geval met de medisch monitor besproken te worden.

17. Een actieve infectie met COVID-19 bij de screening.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	11-05-2022
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	seladelpar
Generieke naam:	seladelpar

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2021

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2022
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	EUCTR2020-004348-27-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04250155
CCMO	NL75532.091.20

Resultaten

Einddatum onderzoek: 27-10-2022

Datum resultaten gemeld: 06-08-2024

Datum eerste publicatie onderzoek

01-06-2024

URL result

URL

Type

int

Naam

M2.2 Samenvatting voor de leek

URL

Internal documents

File