

Gerandomiseerde, open-label studie met parallelle groepen om de effecten te onderzoeken van oraal BI 685509 alleen of in combinatie met empagliflozine op portale hypertensie na 8 weken behandeling in patiënten met klinisch significante portale hypertensie (CSPH) bij gecompenseerde cirrose.

Gepubliceerd: 22-03-2022 Laatste bijgewerkt: 06-04-2024

De studie zal de veiligheid en verdraagbaarheid van BI 685509 onderzoeken bij patiënten met CSPH bij gecompenseerde cirrose als gevolg van HBV, HCV en NASH met of zonder T2DM en de combinatie van BI 685509 en empagliflozine bij patiënten met CSPH...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Vasculaire hypertensieaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53952

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Onderzoek naar BI685509 met/zonder empagliflozine bij patiënten met CSPH.

Aandoening

- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

hoge bloeddruk in de poortader, Klinisch significante portale hypertensie (CSPH)

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Boehringer Ingelheim

Overige ondersteuning: Boehringer Ingelheim BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CSPH, Gecompenseerde cirrose, HVPG

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de procentuele verandering in HVPG vanaf baseline (gemeten in mmHg) na 8 weken behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

- Respons gedefinieerd als $> 10\%$ reductie vanaf baseline HVPG (gemeten in mmHg) na 8 weken behandeling
- Het optreden van een of meer decompensatiegebeurtenissen (d.w.z. ascites, varices-bloedingen en/of hepatische encefalopathie) tijdens de behandelingsperiode van 8 weken
- Optreden van CTCAE graad 3 (of hoger) hypotensie of syncope op basis van het oordeel van de onderzoeker, tijdens de behandelingsperiode van 8 weken
- Stoppen met de studie vanwege hypotensie of syncope tijdens de behandelingsperiode van 8 weken

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

2 - Gerandomiseerde, open-label studie met parallelle groepen om de effecten te onde ... 25-05-2025

Portale hypertensie (PH) is het eerste en belangrijkste gevolg van cirrose en is verantwoordelijk voor de meeste van zijn complicaties. De enige momenteel goedgekeurde klinische behandeling om PH-gerelateerde decompenserende gebeurtenissen te voorkomen bij patiënten met gecompenseerde cirrose zijn:

- endoscopische varices ligaties of,
- off-label gebruik van niet-selectieve bètablokkers (NSBB's) of carvedilol voor de profylaxe van een eerste varicesbloeding.

Niet alle patiënten met PH bereiken echter een hemodynamische respons met deze huidige behandel opties. NSBB's en carvedilol worden momenteel gebruikt om complicaties van cirrose te voorkomen en de overleving van patiënten te verbeteren. Deze voordelen treden slechts op bij minder dan de helft van de behandelde patiënten, en meestal bij degenen die een substantiële afname van de portale druk bereiken. Er blijft een unmet need bestaan voor een aanzienlijk aantal patiënten die behandeling met NSBB's of carvedilol niet kunnen verdragen vanwege een verlaagde systemische bloeddruk (BP) en hartslag (HR), en die een hoger risico lopen op verdere progressie naar decompensatie.

Daarom is er een bestaande on vervulde medische behoefte om de portale druk te verminderen en om leverperfusie te verbeteren in deze populatie van patiënten met PH en vooral klinisch significant portale hypertensie (CSPH) en gecompenseerde cirrose. CSPH wordt geassocieerd met een verhoogd risico op het ontwikkelen van varices, klinische decompensatie (ascites, varices bloedingen en hepatische encefalopathie), postoperatieve decompensatie en hepatocellulair carcinoom.

Doel van het onderzoek

De studie zal de veiligheid en verdraagbaarheid van BI 685509 onderzoeken bij patiënten met CSPH bij gecompenseerde cirrose als gevolg van HBV, HCV en NASH met of zonder T2DM en de combinatie van BI 685509 en empagliflozine bij patiënten met CSPH bij gecompenseerde cirrose als gevolg van NASH met T2DM, respectievelijk boven op de standaardbehandeling. Het primaire doel is om de procentuele verandering in HVPG vanaf baseline te bepalen, gemeten na 8 weken.

Onderzoeksopzet

Patiënten die deel zullen nemen aan de studie worden gescreend op geschiktheid nadat ze het toestemmingsformulier hebben ondertekend. De screeningsperiode bestaat uit maximaal 3 bezoeken (bezoeken 1a, b en c) en duurt maximaal 6 weken. Patiënten kunnen van het ene bezoek naar het volgende gaan wanneer de geschiktheid van het vorige bezoek is bevestigd. Patiënten die geschikt blijven en die deze periode met succes doorlopen, gaan door naar de 8 weken durende open-label, behandelperiode.

In totaal zullen 80 patiënten deelnemen aan de studie met 20 patiënten in de HBV-arm (behandelingsgroep 1: alleen 3 mg BID BI 685509), 20 patiënten in de HCV-arm (behandelingsgroep 2: alleen 3 mg BID BI 685509) en 40 patiënten in de NASH-armen (behandelingsgroep 3 en 4). NASH-patiënten zonder diagnose van T2DM kunnen alleen in behandelingsgroep 3 terechtkomen (alleen 3 mg BID BI 685509) bij bezoek 2. NASH-patiënten met diagnose van T2DM worden bij bezoek 2 gerandomiseerd in een 1:1 verhouding in behandelingsgroep 3 (alleen 3 mg BID BI 685509) of behandelingsgroep 4 (3 mg BID BI 685509 + 10 mg QD empagliflozine).

Na randomisatie bij bezoek 2, zullen patiënten beginnen met de inname van de onderzoeksmedicatie en zullen ze een dosistitratieperiode van BI 685509 ingaan. Na de dosistitratieperiode, en als de dosis wordt verdragen, blijven de patiënten op hun maximale dosis BI 685509 voor de rest van de behandelingsperiode totdat ze het einde van de behandeling (EoT)-bezoek en 8 weken behandeling bereiken. Patiënten in behandelingsgroep 4 krijgen vanaf bezoek 2 een vaste dosis van 10 mg eenmaal daags empagliflozine naast BI 685509. Na de behandelingsperiode van 8 weken zullen alle patiënten een follow-up periode van 4 weken ingaan zonder inname van de onderzoeksmedicatie.

Zie protocolsectie 3.1

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling van 8 weken bestaande uit een dosistitratieperiode van 2 weken en een onderhoudsperiode van 6 weken. 20 patiënten in de HBV-arm: behandelgroep 1 met 3 mg BID BI 685509 20 patiënten in de HCV-arm: behandelgroep 2 met 3 mg BID BI 685509 20 patiënten in de NASH-patiëntenarm met of zonder diagnose van T2DM: behandelgroep 3 met 3 mg BID BI 685509 20 patiënten in de NASH-patiëntenarm met diagnose T2DM: behandelgroep 4 met 3 mg BID BI 685509 + 10 mg QD empagliflozine Zie protocolsectie 4.1

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

Deelnemers zullen in een periode van maximaal 18 weken, 10 keer naar het ziekenhuis moeten komen. Tijdens de bezoeken aan het ziekenhuis worden de volgende handelingen gedaan (totaal aantal tijdens de hele studie):

- Lichamelijk onderzoek: 2x (plus in geval de onderzoeker het nodig acht)
- Bloeddruk en hartslag meting: 8x (3 maal tijdens visites 2-5)
- Lengte, gewicht, en taille- en heupomtrek meten: 8x
- ECG: 8x (3 maal tijdens visites 2-5)
- Bloedafname: 7x
- Zwangerschapstest (indien van toepassing): 5x
- Gastroscopie: 1x (indien nodig)
- HVP (Leveaderdrukmeting): 2x
- Echo: 4x
- Fibroscan (van lever en milt): 4x

- Bloedafname voor biobanking (optioneel): 2x
- Deelnemers moeten nuchter naar het ziekenhuis komen op de dagen dat een HVPG meting, gastroscopie, Fibroscan, echo, sommige bloedafnames (veiligheidstesten, PK, biomarker of biobanking) worden gedaan: 6x
- Proefpersonen moeten 3 dagen voorafgaand aan de bezoeken waarbij PK samples worden afgenomen een herinneringskaart invullen met het tijdstip wanneer studiemedicatie is ingenomen: 5x
- Vrouwen mogen niet zwanger worden of borstvoeding geven tijdens het onderzoek
- Proefpersonen krijgen een apparaat mee om thuis zelf dagelijks de bloeddruk en hartslag te meten gedurende 12 weken.
- Inname studiemedicatie (tweemaal daags BI 685509 gedurende 8 weken voor HVB, HVC en NASH patienten met of zonder diabetes type 2; NASH patienten met diabetes type 2 die ingedeeld worden in de empagliflozine arm nemen tweemaal daags BI 685509 + eenmaal daags empagliflozine).

Risico's:

Patiënten kunnen last krijgen van bijwerkingen.

Er zijn ook risico's bij de bloedafnames, HVPG metingen en de gastroscopie. Zie protocolsectie 1.4.2.

Contactpersonen

Publiek

Boehringer Ingelheim

Basisweg 10
Amsterdam 1043 AP
NL

Wetenschappelijk

Boehringer Ingelheim

Basisweg 10
Amsterdam 1043 AP
NL

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. Getekende en gedateerde schriftelijke toestemmingsformulier in overeenstemming met ICH-GCP en lokale wetgeving voorafgaand aan toelating tot het onderzoek.
2. Man of vrouw die ≥ 18 jaar is (of die de wettelijke leeftijd heeft in landen waar die ouder is dan 18) en ≤ 75 jaar oud is bij screening (Bezoek 1a)
3. Klinische symptomen van CSPH zoals beschreven in een van de onderstaande punten. Elke proefpersoon moet een gastroscopie ondergaan tijdens de screeningsperiode (Visit 1b) of binnen 6 maanden voorafgaand aan de screening (Visit 1b).
 - gedocumenteerd endoscopisch bewijs van slokdarmvarices en/of maagvarices bij screening (Visit 1b) of binnen 6 maanden voorafgaand aan screening (Visit 1b)
 - gedocumenteerde endoscopisch behandelde slokdarmvarices als preventieve behandeling
4. CSPH gedefinieerd als baseline HVPg ≥ 10 mmHg (gemeten bij bezoek 1c), gebaseerd op een lokale interpretatie van de drukmeting
5. Diagnose van gecompenseerde cirrose als gevolg van HCV, HBV of NASH met of zonder T2DM. De diagnose van cirrose moet gebaseerd zijn op histologie (historische gegevens zijn acceptabel) of op klinisch bewijs van cirrose (bijv. aantal bloedplaatjes $< 150 \times 10^9/L$ [$150 \times 10^3/\mu l$], nodulair leveroppervlak op beeldvorming of splenomegalie enz.)
Diagnose van NASH is gebaseerd op een van de volgende:
 - Huidige of historische histologische diagnose van NASH OF steatoseOF
 - Klinische diagnose van NASH op basis van historische of huidige beeldvorming
6. Bereid en in staat om HVPg-metingen te ondergaan zoals in het protocol beschreven (gebaseerd op het oordeel van de onderzoeker)
7. Als statines worden gebruikt, moet de dosis stabiel zijn gedurende ten minste 3 maanden voorafgaand aan de screening (bezoek 1b), zonder geplande

dosiswijziging gedurende het onderzoek

8. Als een behandeling met NSBB's of carvedilol wordt gebruikt, moet de dosis stabiel zijn gedurende ten minste 1 maand voorafgaand aan de screening (bezoek 1b), zonder geplande dosiswijziging gedurende het onderzoek

9. Als pioglitazone, GLP1-agonisten of vitamine E wordt gebruikt, moet de dosis stabiel zijn gedurende ten minste 3 maanden voorafgaand aan de screening (bezoek 1b), zonder geplande dosiswijziging gedurende het onderzoek

10. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moeten zeer effectieve anticonceptiemethoden gebruiken volgens ICH M3 (R2). Dit resulteert in een laag uitvalpercentage van minder dan 1% per jaar bij consistent en correct gebruik vanaf het randomisatiebezoek (bezoek 2) tot 7 dagen na de laatste behandeling in deze studie. De patiënt moet tijdens deelname aan het onderzoek akkoord gaan met periodieke zwangerschapstesten

11. Mannen die een kind kunnen verwekken en die een vrouwelijke seksuele partner hebben die kinderen kunnen krijgen, moeten een condoom gebruiken met of zonder zaaddodend middel, of volledige seksuele onthouding aannemen, of een vasectomie ondergaan (met passende post-vasectomiedocumentatie van de afwezigheid van sperma in het ejaculaat), vanaf het randomisatiebezoek (bezoek 2) tot 7 dagen na de laatste behandeling in deze studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere klinisch significante decompensatie gebeurtenissen (bijv. ascites [meer dan perihepatische ascites], VH en/of openlijke/schijnbare HE)
2. Geschiedenis van andere vormen van chronische leverziekte (bijv. alcohol-gerelateerde leverziekte (ARLD), auto-immuunziekte van de lever, primaire biliaire sclerose, primaire scleroserende cholangitis, ziekte van Wilson, hemachromatose, alfa-1-antitrypsine [A1At]-deficiëntie)
3. Patiënten zonder adequate behandeling voor HBV, HCV of NASH volgens lokale richtlijnen (bijv. antivirale therapie voor chronische HBV- of HCV-infectie of aanpassing van levensstijl bij NASH)
 - indien behandeld met curatieve antivirale therapie voor HCV, geen aanhoudende virologische respons (SVR) of aanhoudende SVR gedurende minder dan 2 jaar voorafgaand aan screening of indien HCV-RNA detecteerbaar is
 - Indien antivirale therapie is gebruikt voor HBV, minder dan 6 maanden op een stabiele dosis voorafgaand aan screening, met geplande dosiswijziging tijdens het onderzoek of HBV-DNA detecteerbaar
 - Gewichtsverandering $\geq 5\%$ binnen 6 maanden voorafgaand aan screening
4. Moet of wil doorgaan met de inname van medicijnen die voor dit onderzoek verboden zijn of een andere gelijktijdige therapie die waarschijnlijk (op basis van het oordeel van de onderzoeker) de veilige uitvoering van het onderzoek te verstoren
5. SB < 100 mmHg en DB < 70 mmHg bij screening (bezoek 1a)
6. Model van End-stage Liver Disease (MELD) score van > 15 bij screening

- (bezoek 1a),
berekend door het centraal laboratorium
7. Leverfunctiestoornis gedefinieerd als een Child-Turcotte-Pugh-score $\geq$ B8 bij screening (bezoek 1a), berekend door lokale centrum, met behulp van centrale laboratoriumresultaten
8. ALT of AST > 5 maal de bovengrens van normaal (ULN) bij screening (bezoek 1a), gemeten door het centraal laboratorium
9. eGFR (CKD-EPI-formule) < 20 mL/min/1,73 m² bij screening (bezoek 1a), gemeten door het centraal laboratorium
10. Alfa-fetoproteïne > 50 ng/ml (> 50 µg/L) bij screening (bezoek 1a), gemeten door het centraal laboratorium
11. Een actieve infectie met SARS-CoV-2 (of van wie bekend is dat deze een positieve test heeft vanaf screening [bezoek 1a] tot randomisatie [bezoek 2])
12. Voorafgaande orthotopie levertransplantatie
13. Voorafgaande of geplande TIPS of andere porto-systemische bypass-procedure
14. Bekende poortadertrombose
15. Geschiedenis van klinisch relevante orthostatische hypotensie, flauwvallen of black-outs als gevolg van hypotensie of van onbekende oorsprong (op basis van het oordeel van de onderzoeker)
16. QTcF-interval > 450 ms bij mannen of > 470 ms bij vrouwen bij screening (bezoek 1a), een familiegeschiedenis van lang QT-syndroom of gelijktijdig gebruik van therapieën met een bekend risico op Torsade de Pointes of geplande start van dergelijke therapieën tijdens het onderzoek
17. Diabetes mellitus Type 1, of een geschiedenis van andere auto-immuun oorzaken van diabetes mellitus (bijv. LADA)
18. Patiënten met een verhoogd risico op ketoacidose volgens de onderzoeker.
19. Contra-indicatie voor een van de onderzoekshandelingen (bijv. slechte medewerking van de patiënt bij de gastroscopie, pacemakers voor FibroScan® [indien gecontra-indiceerd op basis van lokale markt goedkeuring] enz.)
20. Grote operatie (groot, volgens de beoordeling van de onderzoeker) uitgevoerd binnen 12 weken voorafgaand aan randomisatie (bezoek 2) of gepland tijdens de studie, b.v. heup vervanging.
21. Elke gedocumenteerde actieve of vermoede maligniteit of geschiedenis van maligniteit binnen 5 jaar voorafgaand aan screening (bezoek 1a), behalve adequaat behandelde basaalcelcarcinoom van de huid of in situ carcinoom van de baarmoederhals
22. Geschiedenis van (in de 6 maanden voorafgaand aan randomisatie [bezoek 2]), of aanhoudend, chronisch geneesmiddelmisbruik. Of niet verwacht te voldoen aan de protocolvereisten om een andere reden die, gebaseerd op het oordeel van de onderzoeker, de patiënt een onbetrouwbare proefpersoon maakt of die het onderzoek onwaarschijnlijk niet voltooid zoals gepland
23. Eerdere randomisatie in deze studie, eerdere blootstelling aan BI 685509, of een allergie / contra-indicatie voor BI 685509 en/of één van de hulpstoffen
24. Momenteel deelneemt in een ander onderzoek met een apparaat of medicijn. Of minder dan 30 dagen of 5 halfwaardetijden (afhankelijk van wat langer is)

voorafgaand aan randomisatie (bezoek 2) sinds het beëindigen van een ander onderzoek met een apparaat of medicijn, of het ontvangen van andere onderzoeksbehandeling(en)

25. Vrouwen die zwanger zijn, borstvoeding geven of van plan zijn zwanger te worden tijdens het onderzoek

26. Elke andere medische aandoening die, op basis van het oordeel van de onderzoeker, een veiligheidsrisico vormt voor de patiënt of kan interfereren met de doelstellingen van het onderzoek

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-09-2022
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BI 685509
Generieke naam:	NVT
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Jardiance
Generieke naam:	Empagliflozine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-03-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-07-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-02-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-03-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

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	EUCTR2021-005171-40-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05282121
CCMO	NL80492.018.22