

Een fase 2, dubbelblinde, gerandomiseerde, parallelle-groepsstudie ter evaluatie van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van obeticholzuur toegediend in combinatie met bezafibraat bij proefpersonen met primaire biliaire cholangitis die onvoldoende respons vertoonden of intolerant waren voor ursodeoxycholzuur

Gepubliceerd: 06-01-2020 Laatste bijgewerkt: 21-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513762-18-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De primaire doelstelling is het beoordelen van de effecten van de combinatie van OCA en BZF op alkalische fosfatase (ALP,...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54633

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Evaluatie van OCA en BZF, bij primaire biliaire cholangitis

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

galwegontsteking, Primaire biliaire cholangitis (PBC)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Intercept Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bezafibraat (BZF), Fase 2, Obeticholzuur (OCA), Primaire biliaire cholangitis (PBC)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Absolute verandering in ALP tussen de baseline en de waarde in week 12 in de DB-behandelingsperiode.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten omvatten:

- De responspercentages van $\geq 10\%$, $\geq 20\%$, $\geq 30\%$ en $\geq 40\%$ afname ten opzichte van baseline en normalisatiepercentages van ALP in week 12
- Normalisatiepercentages in week 12 van GGT, ALT, AST, ALP totaal en geconjugeerd bilirubine en een lipidenpanel
- Verandering vanaf baseline tot week 12 in GGT, ALT, AST en totaal en geconjugeerd bilirubine, en een lipidenpanel
- Verandering vanaf baseline tot week 12 in 7α -hydroxy-4-cholesten-3-on (C4) en

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Primaire biliaire cholangitis is een chronische leverziekte als gevolg van de geleidelijke vernietiging van de galwegen in de lever, de zogenaamde intrahepatische galwegen. Wanneer de kanalen worden vernietigd, bouwt gal zich op in de lever, wat bijdraagt aan ontsteking en littekens (fibrose). De huidige eerstelijns behandeling voor PBC is Ursodeoxycholzuur (UDCA). Het is echter aangetoond dat PBC ondanks deze behandeling kan verslechteren. In deze studie zal een alternatieve behandeling worden onderzocht, namelijk OCA in combinatie met Beza. OCA is een gemodificeerde versie van een natuurlijke stof in de lever, galzuur genaamd, die helpt bij de spijsvertering en effect heeft op de leverfunctie. Beza helpt de lever triglyceriden verwerken en kan mogelijk een extra bijdrage leveren aan OCA bij de behandeling van PBC om de leverfunctie te verbeteren.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513762-18-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De primaire doelstelling is het beoordelen van de effecten van de combinatie van OCA en BZF op alkalische fosfatase (ALP, alkaline phosphatase) in vergelijking met alleen BZF bij proefpersonen met primaire biliaire cholangitis (PBC).

De secundaire doelstellingen zijn het beoordelen van de effecten van de combinatie van OCA en BZF in vergelijking met alleen BZF bij proefpersonen met PBC op het volgende:

- Biochemische ziektemarkers, waaronder , ALO, GGT, ALT, AST, totaal en geconjugeerde bilirubine en een lipidenpanel.
- Ziektespecifieke symptomen, zoals beoordeeld aan de hand van vragenlijsten (PBC-40, pruritus visual analog scale (VAS), EQ-5D-5L and SF-36)
- Biomarkers van galzuursynthese en homeostase, waaronder 7a-hydroxy-4-cholesten-3-one (C4) en galzuren
- veiligheid en tolerantie

Onderzoeksopzet

Dit fase 2-, *proof-of-concept*, gerandomiseerde, dubbelblinde (DB) (proefpersonen en centrummedewerkers) onderzoek met parallelle groepen

evalueert de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van OCA (5mg and 10mg) toegediend met 2 verschillende doseringen BZF (200mg en 400mg) of BZF alleen (met 2 doseringen, 200mg en 400mg) in 72 proefpersonen met PBC gedurende ten minste 12 weken.

Protocolversie 2 en 3 overzicht van wijzigingen: protocolversie 2 had een ontwerp met drie armen (groep 1, OCA 5 mg tot 10 mg; Groep 2, OCA 5 mg tot 10 mg + BZF 200 mg directe afgifte [IR, immediate release]; Groep 3, OCA 5 mg tot 10 mg + BZF 400 mg aanhoudende afgifte [SR, sustained release] in tegenstelling vanaf protocolversie 3, die een ontwerp met vier armen heeft: groep 1 (behandeling A: BZF 200 mg IR); Groep 2 (Behandeling B: BZF 400 mg SR); Groep 3 (behandeling C: OCA 5 mg tot 10 mg + BZF 200 mg IR); en groep 4 (Behandeling D: OCA 5 mg tot 10 mg + BZF 400 mg SR). Proefpersonen die zijn geïncludeerd onder protocolversie 2 blijven op de initiële studiearm / behandelingsregime (een van de 3 behandelarmen) gedurende de dubbelblinde (DB), DB followup en LTSE fase terwijl de bezoeken en beoordelingen worden uitgevoerd zoals beschreven in het huidige, op de locatie goedgekeurde protocol. Na voltooiing van visite 10 uit de DB-followup periode, zullen proefpersonen die onder protocolversie 2 zijn geïncludeerd overgaan op de LTSE fase.

Screeningperiode (2 weken en tot 8 weken)

Proefpersonen worden gedurende een periode van 2 tot 8 weken gescreend voordat zij gerandomiseerd worden in de studie om het verzamelen van herhaalde serumchemiemonsters mogelijk te maken (er zullen twee Screening visites zijn met een tussenpoos van ten minste 2 weken) voor verificatie van opname / uitsluitingscriteria en om een **baseline vast te stellen (Dag 1 geïncludeerd).

Dubbelblinde behandelingsperiode (12 weken):

proefpersonen die aan de toelatingseisen voldoen, worden gerandomiseerd in een verhouding van 1: 1: 1: 1 op dag 1 voor behandeling A (BZF 200 mg IR eenmaal daags [QD]), behandeling B (BZF 400 mg SR tablet QD), behandeling C (OCA 5 mg * 10 mg QD + BZF 200 mg IR QD) of behandeling D (OCA 5 mg * 10 mg QD + BZF 400 mg SR QD).

Proefpersonen die zijn gerandomiseerd naar de combinatiegroepen zullen OCA 5 mg QD ontvangen vanaf dag 1 tot de dag voor het bezoek in week 4, gevolgd door OCA 10 mg QD vanaf het bezoek in week 4 tot het einde van het onderzoek. Om de blindering van het onderzoek te behouden, zullen vanaf dag 1 tot en met week 12 aan proefpersonen in elke behandelgroep placebotabletten die er hetzelfde uitzien als OCA en/of BZF worden toegediend, zoals aangegeven in de schematische weergaven van de onderzoeksopzet voor de dubbelblinde (DB) en de LTSE-behandelingsperiode. Proefpersonen krijgen instructies om op dag 1 met de toediening te beginnen en het onderzoeksproduct (IP) elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in te nemen (de voorkeur gaat uit naar een ochtendtoediening voor het hele onderzoek, zodat deze op alle onderzoeksbezoeken aansluit). Proefpersonen moeten worden geïnstrueerd om de tabletten in hun geheel door te slikken; het onderzoeksmiddel mag niet worden gekauwd, in tweeën gedeeld of

fijngemalen en moet gedurende het gehele onderzoek met voedsel en water (ad libitum) worden ingenomen. Bij onderzoeksbezoeken zullen alle doses van het onderzoeksmiddel (en van UDCA, voor proefpersonen die UDCA gebruiken) in de kliniek worden toegediend. Proefpersonen worden geïnstrueerd het onderzoeksmiddel in te nemen met een maaltijd op de onderzoekslocatie nadat alle procedures zijn voltooid, na een nuchtere periode van ten minste 8 uur vóór de toediening. Een vetarme maaltijd of maaltijdvervangende drank zal worden toegediend bij bezoeken met seriële PK-afnames. Proefpersonen blijven de DB-dosis gebruiken en gaan met dezelfde dosis over naar de DB-follow-upperiode. Alle proefpersonen blijven in de DB-follow-upperiode totdat de laatste proefpersoon week 12 van de DB-periode heeft voltooid.

Zie bijlage A van het onderzoeksprotocol voor een beschrijving van de behandelarmen en het onderzoeksontwerp voor proefpersonen die dat wel waren gerandomiseerd onder Protocolversie 2.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling A: OCA 5 mg>10 mg QD: - tablet OCA 5 mg (week 0 tot 4) - 1 tablet OCA 10 mg (week 4 tot en met het einde van de DB-behandeling) - 1 placebotablet BZF 200 mg IR - 1 placebotablet BZF 400 mg SR
Behandeling B: OCA 5 mg>10 mg QD + BZF 200 mg IR QD - 1 tablet OCA 5 mg (week 0 tot 4): - 1 tablet OCA 10 mg (week 4 tot en met het einde van de DB-behandeling) - 1 BZF-tablet 200 mg IR - 1 placebotablet BZF 400 mg SR
Behandeling C: OCA 5 mg>10 mg QD + BZF 400 mg SR QD - 1 tablet OCA 5 mg (week 0 tot 4) - 1 tablet OCA 10 mg (week 4 tot en met het einde van de DB-behandeling) - 1 placebotablet BZF 200 mg IR - 1 tablet BZF 400 mg SR
BZF = bezafibraat; DB = dubbelblind; IR = immediate release (onmiddellijke afgifte); OCA = obeticholzuur; QD = eenmaal daags; SR = sustained release (verlengde afgifte)

Inschatting van belasting en risico

Zie tabel 1 en 2 in paragraaf 7.1.2 van het protocol (schema van beoordelingen) voor meer informatie.

De patiëntenparticipatie in dit onderzoek zal ongeveer 2 jaar duren. Gedurende deze periode zal de patiënt het ziekenhuis ongeveer 13 keer bezoeken en wordt de patiënt ongeveer 3 keer door het studie team gebeld. Afhankelijk van de testen en procedures die tijdens een studiebezoek plaatsvinden, zal een bezoek ongeveer 4 tot 8 uur in beslag nemen. Voor sommige bezoeken moet de patiënt ook 8 uur voorafgaand aan het studiebezoek nuchter blijven. Gedurende deze periode mag de patiënt alleen water drinken.

Tijdens deze bezoeken zullen de volgende tests en procedures plaatsvinden:

- Lichamelijk onderzoek wordt uitgevoerd en er worden vragen gesteld over de

medische geschiedenis.

- ECG wordt gedaan.
- Fibroscan (TE).
- Gewicht, lengte, heupomvang, bloeddruk temperatuur en hartslag worden gemeten.
- Bloed- en urinemonsters worden afgenomen.
- De onderzoeksarts zal bij vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd ook een zwangerschapstest uitvoeren.
- De proefpersoon wordt gevraagd een aantal vragenlijsten in te vullen met betrekking tot de kwaliteit van leven: PBC-40, EQ-5D-5L, SF-36

Mogelijke bijwerkingen die al bekend zijn, zijn beschreven in de Investigator's Brochure en de patiënteninformatiebrief.

Contactpersonen

Publiek

Intercept Pharmaceuticals, Inc.

Madison Avenue 305
New Jersey 07960
US

Wetenschappelijk

Intercept Pharmaceuticals, Inc.

Madison Avenue 305
New Jersey 07960
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

6 - Een fase 2, dubbelblinde, gerandomiseerde, parallelle-groepsstudie ter evaluatie ... 3-05-2025

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Een definitieve of waarschijnlijke diagnose van PBC (overeenkomend met de praktische richtlijnen van de European Association for the Study of the Liver [EASL] en de American Association for the Study of Liver Diseases; [Lindor 2009a, EASL 2017])
- Kwalificerende ALP en/of bilirubine biochemiewaarden
- Leeftijd ≥ 18 jaar
- Inname van UDCA gedurende ten minste 12 maanden (stabiele dosis gedurende ≥ 3 maanden) vóór dag 1 of geen UDCA gedurende 3 maanden vóór dag 1

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Voorgeschiedenis of aanwezigheid van andere gelijktijdige leverziekten
- Aanwezigheid van klinische complicaties van PBC
- Huidige of voorgeschiedenis van decompenserende gebeurtenis
- Huidige of voorgeschiedenis van galblaasziekte
- Bij vrouwen: bekende zwangerschap, een positieve zwangerschapstest in de urine (bevestigd door een positieve zwangerschapstest in serum), of vrouwen die borstvoeding geven
- Behandeling met commercieel verkrijgbare OCA in een eerder onderzoek met OCA

Opmerking: Andere door het protocol gedefinieerde inclusie- / exclusiecriteria kunnen van toepassing zijn

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd

Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	03-02-2022
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Bezalip
Generieke naam:	Bezafibraat
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ocaliva
Generieke naam:	Obeticholzuur
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-06-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2023
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:	17-10-2023
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: 07-02-2024
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: 22-04-2024
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
CTIS	CTIS2024-513762-18-00
EudraCT	EUCTR2018-002575-17-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04594694
CCMO	NL71595.018.19