

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 2-studie met parallelle groepen en meerdere dosissen ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van BMS-986263 bij volwassenen met gecompenseerde cirrose als gevolg van niet-alcoholische steatohepatitis (NASH)

Gepubliceerd: 12-08-2022 Laatste bijgewerkt: 31-12-2024

Primaire doelstelling Het evalueren van de werkzaamheid van BMS-986263 in vergelijking met placebo om leverfibrose te verbeteren bij deelnemers met gecompenseerde cirrose als gevolg van NASH **Secundaire doelstellingen** 1. Het verder beoordelen van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53971

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IM025-017

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

1 - Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 2-studie met paral ... 17-05-2025

niet-alcoholische leverontsteking

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gecompenseerde cirrose, Leverziekte, NASH, niet-alcoholische leverontsteking

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het evalueren van de werkzaamheid van BMS-986263 in vergelijking met placebo om leverfibrose te verbeteren bij deelnemers met gecompenseerde cirrose als gevolg van NASH middels:

Het aandeel deelnemers die een verbetering in leverfibrose van ≥ 1 stadium behalen (NASH CRN fibrorescore), zoals bepaald door een leverbiopsie na 12 weken behandeling

Secundaire uitkomstmaten

Het verder beoordelen van de werkzaamheid van BMS-986263 in vergelijking met placebo om leverfibrose te verbeteren, beoordeeld door leverbiopsie, bij deelnemers met gecompenseerde cirrose als gevolg van NASH, middels:

- Het aandeel deelnemers met een verbetering in leverfibrose van ≥ 1 stadium (NASH CRN fibrorescore), zonder verslechtering van NASH na 12 weken behandeling (verslechtering gedefinieerd als een verhoging van de NAS met ≥ 1 punt)
- Het aandeel deelnemers met een verbetering in leverfibrose van ≥ 2 stadia (NASH CRN fibrorescore) na 12 weken behandeling

- Het aandeel deelnemers met een verbetering in leverfibrose van ≥ 1 stadium (aangepaste Ishak-score) na 12 weken behandeling
- Het aandeel deelnemers met een verbetering in leverfibrose van ≥ 2 stadia (aangepaste Ishak-score) na 12 weken behandeling
- Verandering ten opzichte van de baseline in CPA na 12 weken behandeling

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van BMS-986263 bij deelnemers met gecompenseerde cirrose als gevolg van NASH, middels:

- Voorvallen van ernstige bijwerkingen, bijwerkingen, klinische laboratoriumwaarden, vitale parameters, bevindingen van lichamelijk onderzoek en ecg's
- Verandering ten opzichte van de baseline in BMD, gemeten door middel van DXA-scan, bij opvolging in week 24

Het beoordelen van de FK van BMS-986263 bij deelnemers met gecompenseerde cirrose als gevolg van NASH, middels:

- Plasmaconcentraties van siRNA, DPD, HEDC en S104 (component van BMS-986263 voor injectie)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Studie IM025017 richt zich op het aantonen van de antifibrotische werkzaamheid van BMS-986263, met behulp van een histologisch eindpunt inzake leverfibrose en van de veiligheid en verdraagzaamheid van BMS-986263, zoals beoordeeld door bijwerkingen (AE*s), ernstige bijwerkingen (SAE*s), laboratoriumresultaten

(waaronder beoordeling van mogelijke geneesmiddelgeïnduceerde leverbeschadiging [DILI]), vitale functies, lichamelijke onderzoeken, elektrocardiogrammen (ecg*s), toezicht op retinoïde toxiciteit, toezicht op infusiegerelateerde reacties en toezicht op botmineraaldichtheid (BMD) bij deelnemers met niet-alcoholische steatohepatitis (NASH) en gecompenseerde cirrose.

Niet-alcoholische vette leverziekte (NAFLD) is vandaag een van de meest voorkomende oorzaken van chronische leverziekte in de wereld. NASH, de meer gevorderde vorm van NAFLD, wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van leversteatose en ontsteking met hepatocytletsel (opzwellen), met of zonder fibrose.¹ NASH gaat gepaard met verhoogde sterftcijfers als gevolg van cardiovasculaire, lever- en kankergerelateerde sterfgevallen. Momenteel zijn er geen goedgekeurde geneesmiddelen voor de behandeling van NASH. Met de toenemende prevalentie van zwaarlijvigheid en aan zwaarlijvigheid gerelateerde ziekten kan NASH snel de belangrijkste indicatie worden voor levertransplantatie en wereldwijd de belangrijkste oorzaak van hepatocellulair carcinoom (HCC) worden.²

NASH-patiënten met cirrose hebben een bijzonder hoge on vervulde medische behoefte aan doeltreffende behandelingen. Bij NASH-patiënten is het stadium van fibrose de sterkste voorspeller van ziektespecifieke mortaliteit, en patiënten met cirrose lopen het grootste risico op ziektegerelateerde morbiditeit en mortaliteit. In het bijzonder lopen patiënten met cirrose een verhoogd risico op slechte klinische resultaten, waaronder hepatische decompensatievoorvallen en de behoefte aan levertransplantatie. Het is redelijk om ervan uit te gaan dat een verbetering in fibrose voorspellend zou zijn voor klinisch voordeel en een vermindering van fibrose bij patiënten met gecompenseerde cirrose, indien substantieel, kan leiden tot verbeteringen in de leverfunctie en klinische resultaten op lange termijn.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

Het evalueren van de werkzaamheid van BMS-986263 in vergelijking met placebo om leverfibrose te verbeteren bij deelnemers met gecompenseerde cirrose als gevolg van NASH

Secundaire doelstellingen

1. Het verder beoordelen van de werkzaamheid van BMS-986263 in vergelijking met placebo om leverfibrose te verbeteren, beoordeeld door leverbiopsie, bij deelnemers met gecompenseerde cirrose als gevolg van NASH
2. Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van BMS-986263 bij deelnemers met gecompenseerde cirrose als gevolg van NASH
3. Het beoordelen van de FK van BMS-986263 bij deelnemers met gecompenseerde cirrose als gevolg van NASH

Onderzoeksozet

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 2-studie met parallelle groepen en meerdere dosissen ter evaluatie van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagzaamheid van BMS-986263 bij volwassenen met gecompenseerde cirrose als gevolg van NASH. Het primair eindpunt van de studie is het aandeel deelnemers die een verbetering in leverfibrose van ≥ 1 stadium behalen (NASH CRN fibroscore) op een biopsie na 12 weken behandeling.

De studie omvat:

- een screeningperiode van tot 8 weken
- een 12 weken durende, dubbelblinde behandelingsperiode, waarbij de deelnemers 1 van de volgende 3 behandelingen zullen ontvangen via intraveneuze (IV) infusie: 45 mg BMS-986263 eenmaal per week (QW), 90 mg BMS-986263 QW of placebo QW
- een opvolgingsperiode van 24 weken waarin deelnemers geen onderzoeksbehandeling zullen krijgen

Deelnemers die tijdens de screeningperiode voldoen aan de geschiktheidscriteria beginnen met de behandelingsperiode en worden gerandomiseerd om dubbelblind 45 mg BMS-986263 QW, 90 mg BMS-986263 QW of placebo QW als IV infusie te ontvangen gedurende 12 weken. Deelnemers worden bij randomisatie gestratificeerd volgens aanwezigheid van steatohepatitis bij biopsie (ja versus nee). Ten minste 80% van de deelnemers moet duidelijke steatohepatitis hebben op de biopsie die wordt gebruikt om de geschiktheid te bevestigen. Deelnemers krijgen de studiebehandeling via IV-toediening voor een totaal van 12 weken. In week 12 wordt een leverbiopsie uitgevoerd.

Deze studie zal een externe commissie voor gegevenstoezicht gebruiken voor de duur van de studie om de veiligheidsgegevens te beoordelen en een externe onafhankelijke reviewcommissie voor pathologie om leverbiopten te beoordelen op geschiktheid en werkzaamheid.

Onderzoeksproduct en/of interventie

^ Patiënten die screeningprocedures hebben voltooid (tot 56 dagen) en voldoen aan inclusie-/exclusiecriteria, worden gerandomiseerd op dag 1 van de behandelingsperiode. Patiënten zullen worden gerandomiseerd in een verhouding van 1: 1: 1 met behulp van interactieve responstechnologie (IRT) naar een van de drie behandelingen via intraveneuze (IV) infusie: 1. 45 mg BMS-986263 eenmaal per week 2. 90 mg BMS-986263 eenmaal per week 3. Placebo

Inschatting van belasting en risico

Als onderdeel van het onderzoek wordt van de patiënten verwacht dat ze meerdere kliniekbezoeken bijwonen waar ze lichamelijk onderzoek, metingen van vitale functies, bloedtesten voor veiligheids- en werkzaamheidsbeoordeling, zwangerschapstests (voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd) en monitoring op adverse events en serious adverse events ondergaan. Patiënten wordt gevraagd vragenlijsten in te vullen (CLDQ-NASH, EQ-5D-5L, PGI-S-F en PGI-S-NS). Sommige

bezoeken vereisen: CT/MRI-scans, MRE-scans, ECG's, DXA-scans en fibroscans. Als er geen gearriveerd leverbiopsieweefsel beschikbaar is of als het monster te lang geleden (≥ 12 maanden) is afgenomen, moeten patiënten een biopsie ondergaan om deel te nemen. Aan het einde van de behandelperiode is ook een leverbiopsie vereist. Patiënten zullen gedurende 12 weken na voltooiing van de behandeling worden gecontroleerd. De frequentie van bezoeken en het aantal procedures dat tijdens deze studie wordt uitgevoerd, wordt doorgaans beschouwd als een aanvulling op de standaardzorg. De procedures worden uitgevoerd door getrainde medische professionals en er zal alles aan gedaan worden om eventuele risico's of ongemakken voor de patiënten tot een minimum te beperken. BMS zal strenge veiligheidsmonitoring uitvoeren om de veiligheid van patiënten te waarborgen door regelmatig en systematisch veiligheidsgegevens te herzien; de gemelde veiligheidsgebeurtenissen zullen nauw worden opgevolgd. De risico's die verband houden met studiemedicatie en procedures worden gedetailleerd beschreven in het patiënteninformatieblad om ervoor te zorgen dat de patiënten volledig zijn geïnformeerd voordat ze instemmen met deelname aan het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Orteliuslaan 1000
Urecht 3528 BD
NL

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Orteliuslaan 1000
Urecht 3528 BD
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)

*Mannelijke en vrouwelijke deelnemers van ≥ 21 tot en met ≤ 75 jaar oud bij de screening;

*Leverbiopsie uitgevoerd binnen 12 maanden voorafgaand aan het screeningbezoek of uitgevoerd tijdens de screeningperiode. Een leverbiopsie voorafgaand aan het formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF), indien gebruikt voor geschiktheid, moet beschikbaar zijn voor een centrale pathologische beoordeling voorafgaand aan randomisatie.

i) Leverbiopsie in overeenstemming met fibroscore stadium 4 volgens het NASH Clinical Research Network (CRN), volgens een centrale pathologische beoordeling.

ii) Leverbiopsie moet consistent zijn met ofwel steatohepatitis, volgens een centrale pathologische beoordeling, OF, bij leverbiopsie zonder duidelijke steatohepatitis, moet er enig bewijs zijn van steatose en/of opzwellings zijn en moet worden voldaan aan de volgende definitie van NASH voor cirrose:

(1) afwezigheid van andere oorzaken van leverziekte EN een van de volgende:

a) ten minste 2 van de 3 volgende criteria:

(i) voorgeschiedenis van body mass index [BMI]

≥ 30 kg/m²

(ii) voorgeschiedenis van diabetes mellitus type 2

(iii) voorgeschiedenis van hypertensie EN/OF

voorgeschiedenis van dyslipidemie

OF

b) eerdere histologische beoordelingen van

steatohepatitis (voor biopsie >12 maanden voorafgaand aan het screeningbezoek)

EN een voorgeschiedenis van BMI ≥ 30 kg/m² OF voorgeschiedenis van diabetes mellitus type 2.

OPMERKING: Minstens 80% van de deelnemers moet duidelijke steatohepatitis hebben op het biopt dat wordt gebruikt om geschiktheid te bevestigen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

- * Andere actieve oorzaken van leverziekte (bijv. alcoholische leverziekte, infectie met het hepatitis B-virus, chronische infectie met het hepatitis C-virus, auto-immune hepatitis, primaire biliaire cholangitis, primaire scleroserende cholangitis, door geneesmiddel geïnduceerde hepatotoxiciteit, ziekte van Wilson, homozygote α -1-antitrypsinedeficiëntie, ijzeroverbelasting [met bloedijzerverzadiging >50%] of hemochromatose).
- * Eerder of huidig bewijs van leverdecompensatie (bv. ascites, variceale bloeding, hepatische encefalopathie of spontane bacteriële peritonitis).
- * Levertransplantatie (eerdere of geplande).
- * Child-Pugh-score >6 bij screening. Deelnemers die een Child-Pugh-score >6 met een verhoogd totaal bilirubine, het syndroom van Gilbert en rechtstreekse bilirubine $\leq$ de bovengrens van normaal (ULN) hebben, kunnen worden opgenomen na overleg met de medische monitor.
- * Score >14 op het model voor leverziekte in eindstadium (MELD) bij screening. Deelnemers met een MELD-score >14 met een verhoogd totaal bilirubine, het syndroom van Gilbert en rechtstreekse bilirubine $\leq$ de bovengrens van normaal (ULN) hebben, kunnen worden opgenomen na overleg met de medische monitor.
- * Bewijs van HCC bij screening op basis van het gehalte aan alfa-fetoproteïne (AFP) >20 ng/ml (>16,5 IE/ml) in serum, of leverrapportage en -gegevenssysteem 3, 4 of 5 opgemerkt op de laatste historische CT of MRI binnen 3 maanden voorafgaand aan de screening of van multifasisch CT/MRI van de lever tijdens screening.
- * De laboratoriumtestresultaten van de deelnemer bij screening omvatten gelijk welke van de volgende:
 - * albumine <2,8 g/dl
 - * INR >2,2
 - * alanine-aminotransferasewaarde $\geq 5 \times$ ULN
 - * aspartaataminotransferasewaarde $\geq 5 \times$ ULN
 - * totaal bilirubine >3,0 mg/dl, tenzij de deelnemer een diagnose heeft van het syndroom van Gilbert en rechtstreeks bilirubine $\leq$ ULN
 - * aantal bloedplaatjes <85.000/ μ l
 - * hemoglobine A1c $\geq 9,0\%$
 - * serumvitamine A (retinol) >ULN
- * Onvermogen om veilig een leverbiopsie te ondergaan, naar oordeel van de onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BMS-986263
Generieke naam:	BMS-986263

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2019-003932-22-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04267393
CCMO	NL81984.000.22

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 20-08-2024

Samenvatting resultaten

Trial never started

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900