

Gerandomiseerd, dubbel-blind, placebogecontroleerd, parallel groep onderzoek om de effecten van twee orale doseringen (optitreren naar een vast doseringsschema) van BI 685509 te onderzoeken op portale hypertensie na 24 weken behandeling in patiënten met klinisch significante portale hypertensie (CSPH) bij gecompenseerde cirrose.

Gepubliceerd: 04-08-2021 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

De studie zal twee doses BI 685509 (2 mg en 3 mg BID) vergelijken met placebo, bovenop de standaardbehandeling, bij patiënten met CSPH met gecompenseerde alcohol gerelateerde cirrose. Het doel is om het gemiddelde verschil tussen behandelingsgroepen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54020

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een studie om het effect van BI 685509 te onderzoeken in mensen met CSPH.

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen

- 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: cirrose, CSPH, HVPg

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de procentuele verandering in HVPg vanaf baseline

(gemeten in mmHg) na 24 weken behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

- Procentuele verandering in HVPg vanaf baseline (gemeten in mmHg) na 8 weken behandeling

- Respons gedefinieerd als > 10% reductie vanaf baseline HVPg (gemeten in mmHg) na 8 weken behandeling

- Respons gedefinieerd als > 10% reductie vanaf baseline HVPg (gemeten in mmHg) na 24 weken behandeling

- Het optreden van een of meer decompensatie gebeurtenissen (d.w.z. ascites, varices-bloedingen en/of hepatische encefalopathie) tijdens de behandelperiode van 24 weken

- Optreden van CTCAE graad 3 (of hoger) hypotensie of syncope op basis van de oordeel van de onderzoeker, gedurende de eerste 8 weken van de

behandelperiode

- Optreden van CTCAE graad 3 (of hoger) hypotensie of syncope op basis van de oordeel van de onderzoeker, tijdens de behandelperiode van 24

weken

- Stoppen met de studie vanwege hypotensie of syncope tijdens de eerste 8 weken van de behandelperiode

- Stoppen met de studie vanwege hypotensie of syncope tijdens de behandelperiode van 24 weken

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

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 twee doses BI 685509 (2 mg en 3 mg BID) vergelijken met placebo, bovenop de standaardbehandeling, bij patiënten met CSPH met gecompenseerde alcohol gerelateerde cirrose. Het doel is om het gemiddelde verschil tussen behandelingsgroepen met placebo te bepalen in procentuele verandering tussen HVPG vanaf baseline gemeten en na 24 weken. Ook de veiligheid en verdraagbaarheid zullen worden onderzocht.

Onderzoeksopzet

Patiënten worden betrokken bij het onderzoek en gescreend op geschiktheid nadat ze het toestemmingsformulier hebben ondertekend. De screeningsperiode bestaat uit maximaal 3 bezoeken (bezoek 1a, b en c) en duurt maximaal 4 weken. Patiënten kunnen verder gaan naar het volgende bezoek wanneer de geschiktheid van het vorige bezoek is bevestigd. Patiënten die in aanmerking blijven voor deelname aan het onderzoek en die deze periode met succes voltooien, gaan door naar de gerandomiseerde 24-weeken dubbelblinde behandelperiode. Randomisatie naar een van de drie behandelingsgroepen (d.w.z. een van de twee doses BI 685509 of placebo) zal plaatsvinden bij bezoek 2 in een verhouding van 1: 1: 1.

Na randomisatie zullen patiënten beginnen met de inname van het onderzoeksmiddel en zullen ze een dosistitratieperiode ingaan. Na de dosistitratieperiode, en als de dosis wordt verdragen, blijven de patiënten op hun maximale geplande onderhoudsdosis voor de rest van de behandelingsperiode totdat ze het einde van de behandeling (EoT)-bezoek en 24 weken behandeling bereiken. Na de 24 weken durende gerandomiseerde behandelperiode zullen alle patiënten een follow-up periode van 4 weken ingaan zonder inname van het onderzoeksmiddel.

Zie protocolsectie 3.1.

Onderzoeksproduct en/of interventie

24 weken behandeling bestaande uit een dosistitratieperiode van twee weken en een onderhoudsperiode van 22 weken. - 50 patiënten met BI 685509 2 mg (groep 1) - 50 patiënten met BI 685509 3 mg (groep 2) - 50 patiënten met placebo (groep 3) Tabletten die tweemaal daags ingenomen moeten worden (2 tabletten per doses dus 4 tabletten per dag)
Zie protocolsectie 4.1

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

Deelnemers zullen in een periode van maximaal 34 weken, 14 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: 3x (plus in geval de onderzoeker het nodig acht)
- Bloeddruk en hartslag meting: 12x (3 maal tijdens visites 2-5)
- Lengte, gewicht, en taille- en heupomtrek meten: 12x
- ECG: 12x (3 maal tijdens visites 2-5)
- Bloedafname: 11x
- Zwangerschapstest (indien van toepassing): 9x
- Gastroscopie: 1x
- HVPG (Lever veneuze drukgradient) meting): 3x
- Echo: 5x
- Fibroscan (van lever en milt): 5x
- Bloedafname voor biobanking (optioneel): 3x
- Patient Reported Outcomes (EQ-5D-5L, SF-36v2, CLDQ): 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: 7x
- Proefpersonen moeten 3 dagen voorafgaand aan de bezoeken waarbij PK samples worden afgenomen een herinneringskaart invullen met het tijdstip wanneer studiemedicatie is ingenomen: 7x
- 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 28 weken.
- Inname studiemedicatie (twee maal daags gedurende 24 weken).

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 de toelating tot het onderzoek.
2. Man of vrouw die ≥ 18 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 (Bezoek 1b) of binnen 6 maanden voorafgaand aan de screening (bezoek 1b).
 - gedocumenteerd endoscopisch bewijs van slokdarmvarices en/of maagvarices bij screening (bezoek 1b) of binnen 6 maanden voorafgaand aan screening (bezoek 1b)
 - gedocumenteerd 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 alcohol-gerelateerde cirrose. De diagnose 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).

6. Onthouding van significant alcoholmisbruik gedurende minimaal 2 maanden voorafgaand aan screening (bezoek 1a), en het vermogen om zich te onthouden van alcohol gedurende het hele onderzoek (beide geëvalueerd op basis van het oordeel van de onderzoeker).
7. Bereid en in staat om HVPG-metingen te ondergaan zoals in het protocol beschreven (gebaseerd op het oordeel van de onderzoeker).
8. 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.
9. 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.
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.
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, 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 schijnbare HE).
2. Geschiedenis van andere vormen van chronische leverziekte (bijv. niet-alcoholische steatohepatitis [NASH], hepatitis B-virus [HBV], onbehandelde HCV, auto-immuunziekte van de lever, primaire biliaire sclerose, primaire scleroserende cholangitis, ziekte van Wilson, hemachromatose, alfa-1 antitrypsine [A1At]-deficiëntie).
3. Heeft curatieve antivirale therapie gekregen met direct werkende antivirale middelen in de afgelopen 2 jaar voor HCV, of, als een dergelijke behandeling > 2 jaar geleden was en er is geen aanhoudende virologische respons (SVR) bij screening, of, moet curatieve antivirale therapie nemen met direct werkende antivirale middelen tijdens het onderzoek.
4. ARLD zonder adequate behandeling (bijv. aanpassing van levensstijl) of met aanhoudend pathologisch drinkgedrag (alcoholmisbruik gebaseerd op het oordeel van de onderzoeker).
5. 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 verstoren.

6. SB < 100 mmHg en DB < 70 mmHg bij screening (bezoek 1a).
7. Model of End-stage Liver Disease (MELD) score van > 15 bij screening (bezoek 1a), berekend door het centrale laboratorium.
8. Leverfunctiestoornis gedefinieerd als een Child-Turcotte-Pugh-score $\geq$ B8 bij screening (bezoek 1a), berekend door het lokale centrum, met behulp van centrale laboratoriumresultaten.
9. ALT of AST > 5 maal de bovengrens van normaal (ULN) bij screening (bezoek 1a), gemeten door het centraal laboratorium.
10. eGFR (CKD-EPI formule) < 20 mL/min/1,73 m² bij screening (bezoek 1a), gemeten door het centraal laboratorium.
11. Alfa-fetoproteïne > 50 ng/ml (> 50 µg/L) bij screening (bezoek 1a), gemeten door het centraal laboratorium.
12. 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]).
13. Voorafgaande orthotopie levertransplantatie.
14. Voorafgaande of geplande TIPS of andere porto-systemische bypass-procedure.
15. Bekende poortadertrombose.
16. 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).
17. Elke gedocumenteerde actieve of vermoedelijke maligniteit of voorgeschiedenis van maligniteit binnen 5 jaar voorafgaand aan screening (bezoek 1a), behalve adequaat behandelde basaalcelcarcinoom van de huid of in situ carcinoom van de baarmoederhals.
18. QTcF-interval > 450 ms bij mannen of > 470 ms bij vrouwen bij screening, een familiegeschiedenis van lang QT-syndroom, of gelijktijdig gebruik van therapieën met een bekend risico op Torsade de Pointes bij screening of geplande start van dergelijke therapieën tijdens het onderzoek.
19. Grote operatie (op basis van het oordeel van de onderzoeker) uitgevoerd binnen 3 maanden voorafgaand aan randomisatie (bezoek 2) of gepland tijdens het onderzoek, b.v. heup vervanging.
20. Contra-indicatie voor een van de onderzoekshandelingen (bijv. slechte medewerking van de patiënt bij gastroscopie, pacemakers voor FibroScan [indien gecontra-indiceerd op basis van goedkeuring op de lokale markt] enz.).
21. Geschiedenis van (in de 6 maanden voorafgaand aan randomisatie [bezoek 2]), of aanhoudend, chronisch drugsmisbruik. Of het niet naar verwachting voldoen aan de protocolvereisten om een andere reden die, op basis van het oordeel van de onderzoeker, de patiënt een onbetrouwbare proefpersoon of die het onderzoek waarschijnlijk niet voltooit zoals gepland.
22. Elke andere medische aandoening die, op basis van het oordeel van de onderzoeker, een veiligheidsrisico voor de patiënt vormt of de doelstellingen van het onderzoek kan belemmeren.
23. Eerdere randomisatie in deze studie, eerdere blootstelling aan BI 685509, of een allergie/contra-indicatie voor BI 685509 en bijpassende placebo / of een van hun 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.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	07-03-2022
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BI 685509
Generieke naam:	nvt

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2021

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2023
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:	03-04-2023
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:	23-11-2023

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: 28-03-2024
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2021-001285-38-NL

NCT05161481

NL78570.018.21