

# Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 2-evaluatie van de veiligheid en doeltreffendheid van BMS-986165 met achtergrondbehandeling bij proefpersonen met lupus nefritis

Gepubliceerd: 16-04-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Veiligheid: Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van BMS-986165 bij LN  
Doeltreffendheid: Het beoordelen van de doeltreffendheid van BMS-986165 in vergelijking met placebo met betrekking tot proteïnurie  
Secundair: Doeltreffendheid - Het...

|                             |                                        |
|-----------------------------|----------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                        |
| <b>Status</b>               | Zal niet starten                       |
| <b>Type aandoening</b>      | Nieraandoeningen (excl. nefropathieën) |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                  |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON55520

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

IM011073

### Aandoening

- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

### Synoniemen aandoening

LN, Nier-ontsteking veroorzaakt door lupus

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Bristol-Myers Squibb

**Overige ondersteuning:** Bristol-Myers Squibb International Corporation

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** BMS-986165, fase 2, lupus nefritis (LN)

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primair Eindpunt

- AE\*s, vitale functies, ecg\*s, en afwijkende laboratoriumwaarden vanaf de uitgangswaarde tot en met week 52
- Percentage verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in een 24-uurs UPCR in week 24

### Secundaire uitkomstmaten

- PRR in week 24, gedefinieerd als vermindering van  $\geq 50\%$  ten opzichte van de uitgangswaarde in een 24-uurs UPCR
- CRR in week 24, gedefinieerd als beide van de volgende:  
24-uurs UPCR  $\leq 0,5$  mg/mg  
eGFR  $\geq 60$  ml/min of  $\leq 20\%$  afname ten opzichte van de uitgangswaarde
- CRR in week 52
- CRR + succesvolle CS-afbouw tot  $\leq 7,5$  mg/dag in week 24
- CRR + succesvolle CS-afbouw tot  $\leq 7,5$  mg/dag in week 52
- PRR in week 52

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Lupus nefritis is één van de ernstigste manifestaties van systemische lupus erythematosus (SLE), maar de prognose voor patiënten met LN is sinds de jaren tachtig niet substantieel verbeterd.<sup>2</sup> BMS-986165 is een nieuwe, orale, selectieve remmer van tyrosinekinase 2 (TYK2) met een uniek werkingsmechanisme dat verschilt van andere kinaseremmers, dat doeltreffendheid heeft getoond bij proefpersonen met auto-immuunziekten en in muismodellen van SLE en LN.<sup>3-5</sup> Dit onderzoek is opgezet om te beoordelen of een bijkomende behandeling met BMS-986165 de nierfunctie kan verbeteren bij proefpersonen die niet voldoende reageren op een eerste behandeling met MMF.

## Doel van het onderzoek

**Veiligheid:** Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van BMS-986165 bij LN

**Doeltreffendheid:** Het beoordelen van de doeltreffendheid van BMS-986165 in vergelijking met placebo met betrekking tot proteïnurie

**Secundair:**

**Doeltreffendheid -** Het beoordelen van de doeltreffendheid van BMS-986165 met betrekking tot metingen van nierfunctie en SLE-activiteit

## Onderzoeksopzet

Dit is een drielijg, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek in meerdere centra waarbij in aanmerking komende proefpersonen worden beoordeeld op nierrespons na in totaal ten minste 12 weken (maar  $\leq 24$  weken) behandeling met MMF te hebben ontvangen met een streefdosis van 1,5 tot 3,0 g/dag.. Proefpersonen ontvangen 12 weken van de streefdosis MMF in deel A van het onderzoek als ze de streefdosis MMF niet bij de screening hebben genomen. Proefpersonen die bij de screening de streefdosis MMF gedurende  $\geq 1$  dag maar  $< 12$  weken hebben genomen, blijven de streefdosis MMF in deel A ontvangen tot ze 12 weken totale MMF-behandeling bereiken. Proefpersonen die bij de screening de streefdosis MMF gedurende  $\geq 12$  weken maar  $\leq 24$  weken hebben genomen beginnen met het onderzoek bij bezoek A4 om onmiddellijk te worden beoordeeld op nierrespons en opname in deel B.

Proefpersonen met een onvoldoende nierrespons op MMF kunnen worden gerandomiseerd naar geblindeerde onderzoeksbehandeling met één van twee doses BMS-986165 of placebo, als bijkomende behandeling bij MMF in deel B.

Onvoldoende respons wordt gedefinieerd als  $< 50\%$  vermindering in een 24-uurs UPCR en 24-uurs UPCR  $\geq 1,0$  mg/mg. Gerandomiseerde proefpersonen gaan door met het nemen van openlabel MMF met of zonder corticosteroiden. De randomisatie

wordt gestratificeerd naar uitgangswaarde UPCR < 3,0 mg/mg versus ≥ 3,0 mg/mg en de totale cumulatieve dosis intraveneus (IV) corticosteroïde (methylprednisolon of parenteraal equivalent), toegediend in de 16 weken vóór de randomisatie (< 250 mg versus ≥ 250 mg).

Proefpersonen die voldoen aan de criteria om door te gaan in deel B maar die niet voldoen aan de randomisatiecriteria, kunnen in deel B doorgaan met openlabel MMF met of zonder corticosteroïden, en ondergaan dezelfde beoordelingen in deel B als gerandomiseerde proefpersonen. Deze niet-gerandomiseerde proefpersonen verlaten het onderzoek aan het eind van deel B.

Corticosteroïden zijn toegestaan maar zijn niet vereist in dit onderzoek. Voor proefpersonen die corticosteroïden nemen, zal hun dosis gedurende deel B worden afgebouwd (indien mogelijk).

In deel B worden alle (gerandomiseerde en niet-gerandomiseerde) proefpersonen gedurende onderzoeksbezoeken om de 4 weken beoordeeld tot en met week 52. Aan het einde van deel B, als de onderzoeker van mening is dat het mogelijk nuttig is om de behandeling met de onderzoeksbehandeling voort te zetten, kunnen gerandomiseerde proefpersonen gedurende 52 extra weken blinde onderzoeksbehandeling blijven ontvangen in de LTE-periode. Proefpersonen worden gedurende de eerste 12 weken van de LTE-periode (tot en met week 64) om de 4 weken beoordeeld, en daarna om de 10 weken tot en met week 104. Proefpersonen die tijdens de eerste 52 weken durende geblindeerde behandelingsperiode naar placebo werden gerandomiseerd, zullen tijdens de LTE-periode opnieuw worden gerandomiseerd naar geblindeerd BMS-986165 3 mg tweemaal daags of 6 mg tweemaal daags, terwijl proefpersonen die aanvankelijk gerandomiseerd waren naar BMS 986165 gedurende de 52 weken durende geblindeerde behandelingsperiode zullen de hun in deel B toegewezen dosis tijdens de LTE-periode voortzetten.

Optionele nierbiopsies kunnen worden uitgevoerd in week 52 en week 104, evenals aan het einde van de behandeling voor proefpersonen die vroegtijdig stoppen als het stoppen na week 24 van deel B plaatsvindt. Na het laatste behandelingsbezoek (week 52, week 104 of vroegtijdige stopzetting), zullen proefpersonen aan het einde van een opvolgingsperiode van 28 dagen een laatste bezoek bij het einde van het onderzoek bijwonen.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Proefpersonen die in aanmerking komen om door te gaan in deel B van het onderzoek gaan door met openlabel MMF met of zonder corticosteroïden. Proefpersonen die ook aan de randomisatiecriteria voldoen, worden op een dubbelblinde wijze gerandomiseerd naar een bijkomende behandeling met een van de volgende: • 3 mg BMS-986165 tweemaal daags • 6 mg BMS-986165 tweemaal daags • Placebo tweemaal daags

## **Inschatting van belasting en risico**

BMS-986165

ZEER VAAK VOORKOMEND - Kan optreden bij meer dan 1 op de 10 mensen (>10%)

- Hoofdpijn

VAAK VOORKOMEND - Kan optreden bij 1 op de 10 mensen (1-10%)

- Mond/keel/maag/darm: koortslip, aften, tandpijn, keelontsteking, keelpijn, maag- of darmontsteking, misselijkheid, braken, maagpijn, diarree, indigestie of brandend maagzuur
- Neus: verstopte neus, verkoudheid of griepachtig gevoel
- Huid: uitslag, acne, jeuk, netelroos, huidinfectie
- Zenuwstelsel: duizeligheid, slaperigheid
- Spieren/gewrichten: gewrichtspijn, rugpijn
- Nieren/blaas: urineweginfectie
- Veranderingen in het bloed: toename van spierenzym in het bloed
- Anders: allergische reactie

Mycofenolaat-mofetil (MMF)

De meest voorkomende bijwerkingen die werden waargenomen bij mycofenolaat-mofetil zijn:

- diarree
- braken
- pijn
- pijn in de maagstreek
- zwelling van de onderbenen, enkels en voeten
- hoge bloeddruk

Ernstige bijwerking gezien bij mycofenolaat-mofetil zijn:

- laag aantal bloedcellen, waaronder:
- witte bloedcellen, met name neutrofielen (neutrofielen bestrijden bacteriële infecties)
- rode bloedcellen (rode bloedcellen vervoeren zuurstof naar uw lichaamsweefsel)
- bloedplaatjes (bloedplaatjes helpen bij de bloedstolling)

Maag- en darmbloedingen kunnen zich voordoen bij mensen die hoge doses mycofenolaat-mofetil gebruiken. Het gebruik van mycofenolaat-mofetil kan het risico op het krijgen van bepaalde kankers verhogen zoals lymfoom, en andere vormen van kanker, met name huidkanker.

Bij sommige patiënten met immunosuppressie, kan mycofenolaat-mofetil leiden tot een infectie van de hersenen, wat PML heet, wat kan leiden tot de dood.

Immunosuppressie is de gedeeltelijke of volledige suppressie van de immuunrespons van een persoon.

Een volledig overzicht van de risico's en bijwerken vindt men terug in de PIF

## Contactpersonen

### Publiek

Bristol-Myers Squibb

Chaussée de la Hulpe 185  
Brussels 1170  
BE

### Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Chaussée de la Hulpe 185  
Brussels 1170  
BE

## 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) Ondertekend schriftelijk toestemmingsformulier
  - a. Bereid zijn om aan het onderzoek deel te nemen en in staat zijn geïnformeerde toestemming te geven
  - b. Bereid en in staat zijn om alle onderzoek specifieke activiteiten te

voltooien en alle bezoeken af te leggen

## 2) SLE-ziektekenmerken

a. Voldoet aan de SLICC-criteria voor SLE (zie BIJLAGE 5)

b. Nierbiopsie die een histologische diagnose bevestigt van actieve LN ISN/RPS klasse III (A of A/C), IV-S (A of A/C) of IV-G (A of A/C); of klasse V (in combinatie met klasse III of IV) (zie BIJLAGE 12):

i. N.v.t. volgens herzien protocol 10

ii. N.v.t. volgens herzien protocol 10

iii. Als een biopsie werd uitgevoerd binnen  $\leq 6$  maanden vóór de screening, hebben centra/laboratoria de optie om ten minste een van de volgende monsters te verstrekken: vers nierbiopt; historisch nierbiopt (in formaline-gefixeerd, in paraffine ingebed blokje); gearchiveerde niercoupes; of gedigitaliseerde coupes (raadpleeg de laboratoriumhandleiding van Arkana voor verdere details)

iv. Als er geen biopsie werd uitgevoerd binnen 6 maanden vóór de screening, en de proefpersoon voldoet aan alle andere geschiktheidscriteria, wordt een biopsie uitgevoerd als onderdeel van het onderzoek

c. N.v.t. volgens protocol 10

d. UPCR  $\geq 1,5$  mg/mg (voor proefpersonen met biopsies genomen  $\leq 6$  maanden voorafgaand aan de screening) of UPCR  $\geq 1$  mg/mg (voor proefpersonen met biopsies genomen  $\leq 3$  maanden voorafgaand aan de screening) beoordeeld met een 24-uurs urinemonster

## 3) Medicatie voor SLE/co-medicatie

a. N.v.t. volgens protocol 10

b. Als proefpersonen een angiotensineconverterende (ACE) enzymremmer, angiotensinereceptorblokker (ARB) of een antimalariamiddel nemen, moet de dosis ten minste 4 weken vóór de randomisatie stabiel zijn, zonder verwachte veranderingen in dosering gedurende het onderzoek

c. Vereiste stopzettingsperioden voor andere immunomodulerende middelen of biologische geneesmiddelen moeten worden nageleefd zoals uiteengezet in BIJLAGE 7. Als een bepaald geneesmiddel niet staat vermeld, raadpleeg dan de medische monitor van PRA voor ondersteuning; gebruikelijke stopzettingsperioden zijn 4 weken of 5 halfwaardetijden; de langste periode geldt hier

d. Het is toegestaan, maar niet vereist, dat potentiële proefpersonen op het moment van screening gedurende  $\leq 24$  weken MMF hebben gebruikt. De aanbevolen streefdosis is 1,5 tot 2,0 g/dag (maximaal 3,0 g/dag) tenzij beperkt door toxiciteit of intolerantie (zie paragraaf 6.1 voor meer informatie over de individuele streefdosis)

## 4) Leeftijd en reproductieve status

a. Mannen en vrouwen van 18 (of plaatselijke meerderjarigheid) tot en met 75 jaar op het moment van de screening

b. Vrouwen van vruchtbare leeftijd (WOCBP) moeten een negatieve zwangerschapstest op serum of urine hebben (minimale gevoeligheid 25 IE/l of equivalente eenheden van bèta humaan choriongonadotrofine) bij de screening, binnen 24 uur vóór de eerste dosis MMF in deel A, en vóór de eerste dosis geblindeerde onderzoeksbehandeling in deel B.

- c. Vrouwen mogen geen borstvoeding geven
- d. De anticonceptievereisten voor MMF zijn strenger dan die voor BMS-986165; de vereisten voor MMF (zie BIJLAGE 4) moeten daarom als volgt worden opgevolgd gedurende de gehele deelname aan het onderzoek en voor een periode na de laatste dosis MMF of geblindeerde onderzoeksbehandeling:
  - i. WOCBP:
    - a. Volgens de voorschrijfinformatie voor MMF moeten proefpersonen die MMF nemen aanvaardbare anticonceptie gebruiken (zie opties in BIJLAGE 4) gedurende het gehele onderzoek en gedurende ten minste 6 weken na de laatste dosis MMF
    - b. Proefpersonen moeten worden geadviseerd dat MMF de doeltreffendheid van orale anticonceptiva kan verminderen en het gebruik van aanvullende barrièremethoden van anticonceptie is vereist
  - ii. Mannen die seksueel actief zijn met WOCBP:
    - a. Proefpersonen moeten alle partners informeren over hun deelname aan het onderzoek en de noodzaak van het gebruik van anticonceptie gedurende de deelname van de man aan het onderzoek en gedurende ten minste 90 dagen na de laatste dosis MMF
    - b. Volgens de voorschrijfinformatie voor MMF moeten mannelijke proefpersonen die MMF nemen gedurende ten minste 90 dagen na de laatste dosis MMF doeltreffende anticonceptie blijven gebruiken en mogen geen sperma doneren

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

Zie synopsis bijgevoegd (exlusie criteria te lang voor ABR)

## **Onderzoeksopzet**

### **Opzet**

|                  |                        |
|------------------|------------------------|
| Fase onderzoek:  | 2                      |
| Type:            | Interventie onderzoek  |
| Onderzoeksmodel: | Parallel               |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd         |
| Blindering:      | 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-986165  
Generieke naam: BMS-986165  
Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: CellCept  
Generieke naam: MYCOPHENOLATE MOFETIL  
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 16-04-2019  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 11-11-2019  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 28-11-2019  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 08-01-2020  
Soort: Amendement

|                     |                                                                                         |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 28-01-2020                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 22-04-2020                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 15-10-2020                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 18-11-2020                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 06-03-2021                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 07-04-2021                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |

## 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            | EUCTR2018-004142-42-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT03943147            |
| CCMO               | NL69457.068.19         |