Estudio para la prevención de un nuevo caso de ictus isquémico o de re-infarto cerebral silente en pacientes tratados con Aspirina y clopidogrel después de un ictus isquémico agudo o un accidente isquémico transitorio (AIT).

Estado	**Tipo de Participantes**	**Rangos de Edad**
EC Finalizado	Sujetos incapaces de otorgar consentimiento , Población especialmente vulnerable , Pacientes	Mayores de 64 , Adultos (18-64 años)
Género	**Fases**	**Participantes esperados**
Ambos	Fase II	2350
Resultados	**Bajo nivel intervención**	**Enfermedad rara**
Tiene resultados	No	No
Cobertura geográfica	**Ámbitos del ensayo**	**Terapia avanzada**
Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional	profilaxis, seguridad, eficacia, farmacocinética, farmacodinamica, dosis, farmacogenética, farmacogenómica	NO

Información

Identificador
2017-005029-19

Cod. Protocolo
CV010031

Área terapéutica
Enfermedades [C] - Patologías cardiovasculares [C14]|

Enfermedad investigada
Estudio para la prevención de un nuevo caso de ictus isquémico o de re-infarto cerebral silente en pacientes tratados con Aspirina y clopidogrel después de un ictus isquémico agudo o un AIT)

Título Científico

Estudio internacional de fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de búsqueda de dosis, de BMS-986177, un inhibidor del factor XIa oral, para la prevención de un nuevo caso de ictus isquémico o de re-infarto cerebral silente en pacientes tratados con Aspirina y clopidogrel después de un ictus isquémico agudo o un accidente isquémico transitorio (AIT). AXIOMATIC-SSP Tratamiento antitrombótico con inhibición del factor XIa para optimizar el manejo de los episodios tromboembolicos agudos en la prevención secundaria del ictus

Justificación

No aportado

Objetivo Principal

Determinar la relación dosis-respuesta de BMS 986177 en participantes con ictus isquémico o AIT tratados con Aspirina y clopidogrel.

Variables de Evaluación Primaria

Combinación de nuevo ictus isquémico durante el período de tratamiento y nuevo re-infarto cerebral silente (FLAIR + DWI) detectado mediante RM a los 90 días (RM evaluada mediante revisión central).

Momentos temporales de evaluación primaria

RM a los 90 días.

Objetivo Secundario

Evaluar la tasa de hemorragias importantes después del tratamiento con BMS 986177 vs placebo. Evaluar la tasa de hemorragias después del tratamiento con BMS 986177 vs placebo. Comparar la tasa de la combinación de nuevo ictus isquémico y nuevo re-infarto cerebral silente detectado mediante RM a los 90 días durante el tratamiento con BMS 986177 vs placebo. Evaluar efecto de BMS-986177 sobre las características de las lesiones cerebrales en la RM a los 90 días. Comparar la tasa de la combinación de nuevo ictus isquémico, infarto de miocardio (IM) y muerte por cualquier causa durante el tratamiento con BMS 986177 vs placebo. Evaluar la intensidad del ictus y la función neurológica y cognitiva después del tratamiento con BMS-986177 vs placebo. Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de BMS-986177. Evaluar la FC de BMS-986177 y los posibles efectos de covariables sobre la exposición. Evaluar la relación dosis-respuesta de BMS 986177 sobre biomarcadores farmacodinámicos (FD).

Variables de Evaluación Secundaria

Tasa de episodios basada en las hemorragias según los tipos 3 y 5 del Bleeding Academic Research Consortium (BARC).
Tasa de episodios basada en los criterios BARC, ISTH y PLATO.
Tasa de la combinación de nuevo ictus isquémico durante el período de tratamiento y nuevo re-infarto cerebral

silente (FLAIR + DWI) detectado mediante RM a los 90 días.
Localización, número y volumen de nuevas lesiones en las secuencias FLAIR + DWI.
Tasas de episodios de nuevo ictus isquémico no mortal, IM no mortal y muerte por cualquier causa durante el período de tratamiento.
Puntuaciones NIHSS (Escala de ictus de los National Institutes of Health), mRS (Escala de Rankin modificada), MoCA (Evaluación cognitiva de Montreal) y Prueba de sustitución de símbolos y dígitos (subprueba de WAIS-IV) los días 21 y 90 y en el momento de un nuevo episodio de ictus.
Acontecimientos adversos, constantes vitales, exploraciones físicas, electrocardiogramas (ECG) y resultados analíticos.
Aclaramiento (CL) y volumen de distribución (Vd) estimados y efecto del peso corporal, edad, sexo, raza, función renal, función hepática y medicamentos concomitantes.
Variación porcentual con respecto al momento basal del TTPa y la actividad coagulante del factor XI durante el tratamiento.

Momentos temporales de evaluación secundaria

Durante el período de tratamiento (90 días)
RM a los 90 días
NIHSS, mRS, MoCA y DSST deben evaluarse al inicio del estudio, los días 21 y 90 y en el momento de un nuevo ictus

Criterios de Inclusión

1)Consentimiento informado por escrito firmado a)Participantes de 40 años o más (o con un representante legal aceptable según la normativa del país) que haya otorgado un consentimiento informado firmado y fechado para la participación. 2)Tipo de participante y características de la enfermedad objeto de estudio. a)Ictus isquémico: déficit neurológico atribuible a un infarto cerebral agudo no lagunar, detectado mediante estudios de neuroimagen (TC o RM) y relacionado con los síntomas clínicos Y Puntuación <= 7 en la escala NIHSS en el momento de la aleatorización E trombo en una arteria nutricia documentado mediante estudio de imagen (Doppler, angio-TC, angio-RM o angiografía con catéter). Se excluirá a los participantes con oclusión completa de la arteria intracraneal o la arteria carótida cervical proximal a la lesión. Y Puntuación mRS <= 3 antes del episodio de referencia (premórbida). b)AIT: déficit neurológico de comienzo agudo atribuible a isquemia cerebral focal según la anamnesis o una exploración, con resolución completa del déficit y sin infarto cerebral en los estudios de neuroimagen (TC o RM) Y Puntuación ABCD >= 6^3 o síntomas motores E Indicios de placa aterosclerótica relevante en una arteria intracraneal o cervical, ulceración o trombo en una arteria nutricia documentado mediante estudio de imagen (Doppler, angio-TC, angio-RM o angiografía con catéter). Y Puntuación mRS (Puntuación de Rankin modificada) <= 3 antes del episodio de referencia (premórbida). 3) Se precisan dos RM para participar en este estudio (véase la sección 9.2.12). Por tanto, el participante ha de poder ser evaluado mediante RM específica del estudio en las 48 horas siguientes al episodio de referencia y antes de la aleatorización. Por consiguiente, los participantes deben tener un hábito corporal adecuado para la RM y no pueden presentar contraindicaciones para la realización de la RM (ver sección 7.7.2.1). 4)Ausencia de contraindicaciones para recibir clopidogrel o ácido acetilsalicílico y participante adecuado para recibir tratamiento con ácido acetilsalicílico, 100 mg al día, durante al menos 90 días. 5)Edad y capacidad reproductiva a)Las mujeres en edad fértil (MEF) deberán obtener un resultado negativo en una prueba de embarazo en suero u orina (sensibilidad mínima de 25 UI/l o unidades equivalentes de HCG) realizada en las 24 horas previas al inicio del tratamiento del estudio. b)Las MEF deberán comprometerse a seguir las instrucciones sobre métodos anticonceptivos durante el tratamiento con BMS-986177 más el equivalente a 5 semividas del tratamiento del estudio más 30 días (duración del ciclo ovulatorio), durante un total de 34 días después de la finalización del tratamiento. c)Los varones que mantengan relaciones sexuales con MEF deberán comprometerse a seguir las instrucciones sobre métodos anticonceptivos (apéndice 4) durante el tratamiento con BMS-986177 más el equivalente a 5 semividas del tratamiento del estudio más 90 días (duración del recambio de los espermatozoides), durante un total de 94 días después de la finalización del tratamiento. Además, los varones

tendrán que estar dispuestos a no donar semen durante este tiempo. d)Los varones azoospérmicos están exentos de los requisitos sobre anticoncepción. Las MEF que no mantengan relaciones heterosexuales, o que no tengan posibilidad de quedarse embarazadas, también están exentas de los requisitos sobre anticoncepción, pero deberán hacerse las pruebas de embarazo que se describen en esta sección. e)Los investigadores deben insistir a las MEF y a los varones que mantengan relaciones sexuales con MEF sobre la importancia de la prevención del embarazo y sobre las consecuencias de un embarazo imprevisto. Los investigadores deberán asesorar sobre el uso de métodos anticonceptivos muy eficaces. Los métodos anticonceptivos muy eficaces tienen un índice de fallos < 1 % al año cuando se usan de forma sistemática y correcta. 6) Se permite la inclusión de pacientes que hayan recibido tratamiento trombolítico o trombectomía mecánica (sin endoprótesis) para el tratamiento del episodio de referencia si se cumplen todas las condiciones siguientes: •Han transcurrido al menos 24 horas entre el final del uso de trombolíticos IV/trombectomía y la primera dosis de la medicación del estudio. •Los estudios de neuroimagen después del tratamiento trombolítico IV/postrombectomía excluyen cualquier transformación hemorrágica. •NIHSS <=7 en el momento de la aleatorización. •INR después del tratamiento trombolítico/trombectomía <=1,5, TTPa <=1,4 antes de la administración del tratamiento del estudio. •No se han identificado contraindicaciones que, en opinión del investigador, impedirían el inicio de la medicación del estudio. •Se cumplen todos los demás criterios del estudio.

Criterios de Exclusión

1)Condiciones médicas a)Incapacidad prevista de tragar la medicación del estudio. b)Mujeres embarazadas o en período de lactancia. c)Cualquier trastorno que, en opinión del investigador, contraindique el tratamiento anticoagulante o supondría un riesgo inaceptable de hemorragia, como un gran volumen de infarto o hipertensión no controlada. d)La presencia de una hemorragia, tumor, arteritis, disección de grandes vasos, malformación arteriovenosa (MAV) u otro proceso que pueda explicar los síntomas de referencia debe descartarse mediante TC o RM con interpretación local. e)Estenosis carotídea sintomática o estenosis de una arteria intracraneal para la que está prevista una endarterectomía o angioplastia en un plazo de 90 días. f)No aplica según la enmienda 06 del protocolo global. g)Cualquier trastorno para el que se recomiende anticoagulación crónica y esté previsto iniciarla (p. ej., fibrilación auricular no valvular, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar). h)Necesidad de uso continuado de tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) durante más de 21 días o tratamiento antiagregante distinto de Aspirina o anticoagulante por otra enfermedad. Nota: Se permite el tratamiento con clopidogrel, Aspirina, dipiridamol u otro inhibidor de P2Y12 antes de la inclusión. También se permite el tratamiento con Aspirina en una dosis diferente antes de la inclusión. Los participantes que refieran que toman clopidogrel de forma crónica también tienen que recibir una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel, a menos que el investigador pueda verificar que el participante ha tomado la dosis diaria durante los 3 días precedentes como mínimo. Los participantes que hayan recibido dipiridamol u otro inhibidor de P2Y12 deberán recibir la dosis de carga de clopidogrel después de suspender el inhibidor de P2Y12 distinto del clopidogrel o el dipiridamol/tratamiento que contenga dipiridamol. i)Antecedentes de hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoidea, hematoma subdural o hemorragia medular, excepto microhemorragias cerebrales (MHC) yy transformación hemorrágica menor de un infarto previo manifestada en forma de petequias dispersas (infarto hemorrágico de tipo 1 [IH1] según la clasificación de Heidelberg). j)Antecedentes de hepatopatía clínicamente significativa o anomalías clínicamente significativas de la función hepática. k)Tumor intracraneal (excepto meningioma, que está permitido) o aneurisma > 5 mm (excepto aneurisma tratado sin antecedentes de hemorragia intracraneal, que está permitido) o MAV. l)Antecedentes de nefropatía terminal con FGe < 15 ml/min/1.73m2 o necesidad de diálisis. 2)Tratamiento previo y concomitante a)Exposición a cualquier fármaco en investigación o placebo en las 4 semanas previas a la administración del fármaco del estudio. b)Cualquier exposición previa a BMS-986177. c)Uso previsto de anticoagulantes como warfarina u otros antagonistas de la vitamina K, inhibidores orales de la trombina y del factor Xa, bivalirudina, hirudina, argatrobán, heparinas no fraccionadas y de bajo peso molecular, con la excepción de la heparina o heparina de bajo peso molecular (HBPM) utilizada para mantener la permeabilidad de un catéter permanente. Nota: Podrán aleatorizarse los pacientes que hayan recibido HNF o HBPM como profilaxis de la TVP antes de la inclusión. Se prohíbe el uso de anticoagulantes para la profilaxis de la TVP después de un ictus. tras la aleatorización. Para la profilaxis de la TVP después de un ictus se recomienda profilaxis no farmacológica. d) Uso concomitante de omeprazol o esomeprazol después de la aleatorización durante el tratamiento con clopidogrel (p. ej., se permite el uso de anti-H2 [excepto cimetidina] y de otros IBP). e)Uso crónico (> 14 días) concomitante previsto de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) sitémicos. Se permite el uso de AINE (incluidos inhibidores de la COX-2) antes de la aleatorización. f) Uso de inhibidores combinados de la gpP y la CYP3A4 potentes o de inductores combinados de la gpP y la CYP3A4

potentes en los 7 días previos a la aleatorización o necesidad de tratamiento continuo concomitante por vía oral o intravenosa con inhibidores combinados de la gpP y la CYP3A4 potentes o de inductores combinados de la gpP y la CYP3A4 potentes durante el estudio. En el Apéndice 11 se adjunta una lista de inhibidores combinados de gpP e de la CYP3A4 potentes. En el Apéndice 12 se adjunta una lista de inductores combinados de gpP e de la CYP3A4 potentes. g)Incapacidad para cumplir las restricciones y los tratamientos prohibidos que se enumeran en la sección 7.7.1.

Calendario

(Última actualización: 09/10/2023)

Autorización	Inicio de Ensayo	Inclusión Primer Paciente	Interrumpido	Reiniciado
08/04/2019	03/06/2019	05/06/2019	10/06/2020	11/06/2020

Fin de reclutamiento	Fin prematuro (España)	Fin prematuro (Global)	Fin del ensayo en España	Fin del ensayo global
24/12/2021	No aportado	No aportado	31/03/2022	31/03/2023

Promotor

Bristol-Myers Squibb International Corporation Bélgica

Chaussée de la Hulpe 185 1170 Brussels

Contact Person

Head of the GSM-CT

900 150 160

clinical.trials@bms.com

Monetary support: Bristol-Myers Squibb International Corporation

Tipo de promotor: Comercial

Ceim

CEIm Hospital Universitario Ramón y Cajal

Ctra. De Colmenar Viejo, km. 9,1 28034 Madrid

ceic.hrc@salud.madrid.org

913368322

Centros

Cerrado (29/06/2022)

COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEÓN

León

LEÓN

Neurología

Cerrado (01/08/2022)

COMPLEXO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO A CORUÑA

Coruña, A

CORUÑA

Neurología

Cerrado (14/07/2022)

COMPLEXO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO

Santiago de Compostela

CORUÑA

Neurología

Cerrado (25/07/2022)

HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA

Barcelona

BARCELONA

Servicio de Neurología

Cerrado (19/07/2022)

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID

Valladolid

VALLADOLID

Servicio de Neurología

Cerrado (05/07/2022)

HOSPITAL DE SABADELL

Sabadell

BARCELONA

Neurología

Cerrado (10/06/2022)

HOSPITAL DE SANT JOAN DESPI MOISES BROGGI

Sant Joan Despí

BARCELONA

Neurología

Cerrado (15/07/2022)

HOSPITAL DEL MAR

Barcelona

BARCELONA

Servicio de Neurología

Cerrado (18/07/2022)

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALBACETE

Albacete

ALBACETE

Servicio de Neurología

Cerrado (12/07/2022)

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

Madrid

MADRID

Neurología

Cerrado (04/07/2022)

HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

Madrid

MADRID

Servicio de Neurología

Cerrado (21/07/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARI ARNAU DE VILANOVA DE LLEIDA.

Lleida

LÉRIDA

Neurología

Cerrado (08/07/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARI DE BELLVITGE

Hospitalet de Llobregat, L'

BARCELONA

Neurología

Cerrado (11/07/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARI DE GIRONA DR. JOSEP TRUETA

Girona

GERONA

Neurología

Cerrado (28/07/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL DE BADALONA

Badalona

BARCELONA

Servicio de Neurología

Cerrado (09/06/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARI JOAN XXIII DE TARRAGONA

Tarragona

TARRAGONA

Neurología

Cerrado (28/06/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARI MÚTUA DE TERRASSA

Terrassa

BARCELONA

Neurología

Cerrado (12/07/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Barcelona

BARCELONA

Servicio de Neurología

Cerrado (27/06/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARIO ALVARO CUNQUEIRO

Vigo

PONTEVEDRA

Neurología

Cerrado (05/07/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DONOSTIA-DONOSTIA UNIBERTSITATE OSPITALEA

Donostia/San Sebastián

GUIPÚZCOA

Neurología

Cerrado (11/07/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

Madrid

MADRID

Neurología

Cerrado (12/07/2022)

Hospital Universitario Reina Sofia

Córdoba

CÓRDOBA

Neurología

Cerrado (15/07/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO

Sevilla

SEVILLA

Neurología

Cerrado (01/08/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA

Sevilla

SEVILLA

Neurología

Cerrado (21/07/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE

Valencia

VALENCIA

Neurología

Cerrado (16/06/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Madrid

MADRID

Neurología

Medicamentos

ASS-ratiopharm
Comprimido

-
Principios Activos: _|

Experimental

Clopidogrel STADA®
Comprimido recubierto con película

-
Principios Activos: _|

Experimental

BMS-986177
Cápsula*

-
Principios Activos: _|

Experimental

BMS-986177
Cápsula*

-
Principios Activos: _|

Experimental

Tiene resultados

Study for the Prevention of a New Stroke or New Covert stroke in Patients Receiving Aspirin and Clopidogrel Following Acute Ischemic Stroke or mini stroke (TIA)

State	Type of participants	Age Ranges
Finished CT	Incapable subjects of giving consent , Population especially vulnerable , Patient	Older than 64 , Adults (18-64 years)
Gender	**Phases**	**Expected Participants**
Both	Phase II	2350
Results	**Low level of intervention**	**Rare disease**
Has results	No	No
Geographic coverage	**Areas of the study**	**Advanced therapy**
National multicenter, International multicenter	prophylaxis, safety, effectiveness, pharmacokinetics, pharmacodynamics, dose, pharmacogenetics, pharmacogenomics	NO

Information

Identifier
2017-005029-19

Protocol Code
CV010031

Therapeutic area
Diseases [C] - Cardiovascular Diseases [C14]|

Investigated Disease
Study for the Prevention of a New Stroke or New Covert stroke in Patients Receiving Aspirin and Clopidogrel Following Acute Ischemic Stroke or mini stroke (TIA)

Scientific Title
A Global, Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study of BMS-986177, an Oral

Factor XIa Inhibitor, for the Prevention of New Ischemic Stroke or New Covert Brain Infarction in Patients Receiving Aspirin and Clopidogrel Following Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack (TIA)
AXIOMATIC-SSP Antithrombotic treatment with factor XIa inhibition to Optimize Management of Acute Thromboembolic events in Secondary Stroke Prevention

Rationale

Not provided

Main Objective

To estimate the dose-response relationship of BMS-986177 in participants with ischemic stroke or TIA treated with aspirin and clopidogrel.

Primary Endpoints

Composite of new ischemic stroke during the treatment period and new covert brain infarction (FLAIR + DWI) detected by MRI at 90 days (MRI assessed by central review)

Temporary moments of secondary assessment

MRI at 90 days

Secondary Objective

To assess the rate of major bleeding after treatment with BMS-986177 relative to placebo
To assess the rate of all bleeding after treatment with BMS-986177 relative to placebo
To compare the rate of the composite of new ischemic stroke and new covert brain infarction detected by MRI at 90 days on treatment with BMS-986177 compared to placebo
To assess the effect of BMS-986177 on characteristics of brain lesions on Day 90 MRI
To compare the rate of the composite of new ischemic stroke, myocardial infarction (MI) and all-cause mortality during treatment with BMS-986177 vs. placebo
To assess stroke severity, neurological, and cognitive function following BMS-986177 treatment vs. placebo
To assess the safety and tolerability of BMS-986177
To assess the pharmacokinetics (PK) of BMS-986177 and potential effects of covariates on exposure
To assess the dose-response of BMS-986177 on pharmacodynamic (PD) biomarkers

Secondary Endpoints

Event rate based on bleeding according to Bleeding Academic Research Consortium (BARC) Type 3 and 5
Event rate based on BARC, ISTH and PLATO-defined criteria
Rate of the composite of new ischemic stroke during the treatment period and new covert brain infarction (FLAIR + DWI) detected by MRI at 90 days

Location, number, and volume of new FLAIR + DWI lesions
Event rates for new ischemic, non-fatal stroke, non-fatal MI, and all-cause death during the treatment period
National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) Modified Rankin Scale (mRS), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), and Digital Symbol Substitution Test (subtest of WAIS-IV) at baseline, on days 21 and 90, and at the time of a new stroke event.
Adverse events, vital signs, physical exams,electrocardiogram (ECG) and clinical laboratory results
Estimated clearance (CL) and volume of distribution (Vd) and effect of body weight, age, gender, race, renal function, liver function, concomitant medications
% change from baseline in aPTT and Factor XI clotting activity during treatment

Temporary moments of secondary assessment

During the treatment period (90 days)
MRI at 90 days
NIHSS, mRS, MoCA, and DSST are to be assessed at baseline, Day 21 and 90 and at the time of a new stroke

Inclusion criteria

1) Signed Written Informed Consent a) Participants >=40 years of age (or legally acceptable representatives, as per country guidelines) from whom a signed and dated written consent for participation has been obtained. 2) Type of Participant and Target Disease Characteristics a) Ischemic stroke: a neurological deficit attributable to a non-lacunar acute brain infarction detected by neuroimaging (CT or MRI) and relevant to the clinical symptoms AND National Institutes of Health Stroke Score (NIHSS) <=7 at the time of randomization AND thrombus in a feeding artery documented by imaging (either Doppler ultrasound or CTA or MRA or catheter angiography) Note: Atherosclerotic plaque does not need to be severe or stenotic, but must be visible. Participants with complete occlusion of a cervical carotid or intracranial artery that is proximal to the index leson should be excluded. AND Modified Rankin Score (mRS) <=3 before the index event (pre-morbid) b) TIA: acute onset neurological deficit attributable to focal ischemia of the brain by history or examination, with complete resolution of the deficit and no brain infarction on neuroimaging (CT or MRI) AND ABCD2 Score >=6 ^3 or presence of motor symptoms AND Evidence of relevant intracranial or cervical arterial atherosclerotic plaque, ulceration or thrombus documented by imaging (either Doppler ultrasound or CTA or MRA or catheter angiography) Note: Atherosclerotic plaque does not need to be severe or stenotic, but must be visible. Participants with complete occlusion of a cervical carotid or intracranial artery that is proximal to the index leson should be excluded. Modified Rankin Score (mRS) 3 before the index event (pre-morbid) 3) Two MRI scans are required for participation in this study (see Section 9.2.12). Therefore, participants must have a body habitus suitable for MRI and cannot have any contraindications to the performance of the MRI (see Section 7.7.2.1). 4) No contraindication to clopidogrel or aspirin and suitable for treatment with aspirin 100 mg per day for at least 90 days 5) Age and Reproductive Status a) Women of childbearing potential (WOCBP) must have a negative serum or urine pregnancy test (minimum sensitivity 25 IU/L or equivalent units of HCG) within 24 hours prior to the start of study treatment. b) Women of childbearing potential (WOCBP) must agree to follow instructions for method(s) of contraception for the duration of treatment with BMS-986177 plus 5 halflives of study treatment plus 30 days (duration of ovulatory cycle) for a total of 34 days post-treatment completion c) Males who are sexually active with WOCBP must agree to follow instructions for method(s) of contraception (Appendix 4) for the duration of treatment with study treatment BMS-986177, plus 5 half-lives of the study treatment, plus 94 days (duration of sperm turnover) for a total of 4 days post-treatment completion. In addition, male participants must be willing to refrain from sperm donation during this time. d) Azoospermic males are exempt from contraceptive requirements. WOCBP who are continuously not heterosexually active, or are not of childbearing potential, are also exempt from contraceptive requirements, and still must undergo pregnancy testing as described in this section. e) Investigators shall counsel WOCBP, and male participants who are sexually active with WOCBP, on the importance of pregnancy prevention and the implications of an unexpected pregnancy. Investigators shall advise on the use of highly effective methods of contraception, (see Appendix 4). Highly effective methods of contraception have a failure rate of <1% when used consistently and correctly. 6) Enrollment of subjects who have received thrombolytic therapy or mechanical

thrombectomy (without stenting) for the treatment of the index event is permitted if all of the following conditions are met: • At least 24 hours have elapsed between end of IV thrombolytic use/thrombectomy and first dose of study medication. •Neuroimaging (either clinical imaging or study MRI) after IV thrombolytic therapy/ post-thrombectomy excludes any hemorrhagic transformation • NIHSS <= 7 at time of randomization. • Post-thrombolytic therapy/post-thrombectomy INR <=1.5, aPTT <=1.4 prior to study treatment administration. • No contraindications have been identified that in the opinion of the investigator would preclude start of study medication (e.g. large infarct volume, procedure related bleeding).• All other study criteria are met. In addition, we recommend following local practice and considering fibrinogen > 150 mg/dL before initiation of study treatment.

Exclusion criteria

1) Medical Conditions a) Predicted inability to swallow study medication b) Women who are pregnant or breastfeeding c) Any condition that, in the opinion of the investigator, contraindicates anticoagulant therapy or would have an unacceptable risk of bleeding such as a large infarct volume (per investigator discretion) or uncontrolled hypertension. d) Hemorrhage, tumor, arteritis, large vessel dissection, arteriovenous malformation (AVM) or other pathology that could account for index symptoms must be excluded by CT or MRI interpreted locally. e) Symptomatic carotid stenosis or intracraneal artery stenosis for which endarterectomy or angioplasty is planned within 90 days f) Not applicable per global protocol amendment 06. g) Any condition for which chronic anticoagulation is indicated and expected to be initiated (eg, NVAF, DVT, PE) h) Requirement for continued use of dual antiplatelet therapy (DAPT) for more than 21 days or non-aspirin antiplatelet therapy or anticoagulant for another medical condition (e.g. prophylaxis for venous thromboembolism). Note: Treatment with clopidogrel, aspirin, dipyridamole or another P2Y12 inhibitor prior to enrollment is allowed. Treatment with aspirin at a different dose before enrollment is also allowed. All participants must transition to the protocol-defined treatments and doses at randomization. No clopidogrel loading dose is needed for participants who received a clopidogrel loading dose prior to randomization. Participants who report taking chronic clopidogrel also require a 300-mg clopidogrel loading dose unless the investigator can verify that the participant has taken the daily dose for at least the preceding 3 days. Participants who have received dipyridamole or another P2Y12 inhibitor must receive the clopidogrel loading dose after discontinuing the non-clopidogrel P2Y12 inhibitor or dipyridamole/dipyridamole-containing treatment. i) History of hemorrhage into the brain, subarachnoid hemorrhage, subdural hematoma or spinal cord hemorrhage except cerebral microbleeds (CMB) and minor hemorrhagic transformation of prior infarct manifesting as scattered petechiae (Hemorrhagic Infarction Type 1 [HI1] according to Heidelberg classification) Note: CMBs are defined as rounded foci of <10 mm in size that appear hypointense and distinct from vascular flow voids, leptomeningeal hemosiderosis, or non-hemorrhagic subcortical mineralization on T2* weighted MRI.55 j) History of clinically meaningful hepatic disease and/or clinically significant abnormal liver function. k) Intracranial tumor (except meningioma, which is permitted) or aneurysm >5 mm (except treated aneurysm without history of intracraneal bleed, which is permitted) or AVM. l) History of end stage renal disease (ESRD) with eGFR <15 mL/min/1.73m2, or requiring dialysis 2) Prior/Concomitant Therapy a) Any investigational drug or placebo exposure within 4 weeks of study drug administration b) Any prior exposure to BMS-986177 c) Planned use of anticoagulants including warfarin or other vitamin K antagonists, oral thrombin and Factor Xa inhibitors, bivalirudin, hirudin, argatroban, unfractionated and low molecular weight heparins, with the exception of heparin or low molecular weight heparin (LMWH) used to maintain patency of indwelling catheters. Note: Participants who received UFH or LMWH for DVT prophylaxis prior to enrollment can be randomized. The use of anticoagulants for post-stroke DVT prophylaxis after randomization is prohibited. For post-stroke DVT prophylaxis, non-pharmacological prophylaxis (i.e. intermittent pneumatic compression) is recommended. d) Planned concomitant use of omeprazole or esomeprazole after randomization for the duration of clopidogrel treatment (eg, H2 blockers (except cimetidine) and other PPIs are allowed). e) Anticipated concomitant chronic (>14 days) use of systemic nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). NSAID (including COX-2 inhibitors) use prior to randomization is allowed. f) Use of combined P-gp and strong CYP3A4 inhibitors or combined P-gp and strong CYP3A4 inducers in the 7 days prior to randomization or the need for ongoing treatment with concomitant oral or intravenous therapy with combined P-gp and strong CYP3A4 inhibitors or combined P-gp and strong CYP3A4/P-gp inducers during the study. A list of combined P-gp and strong CYP3A4 inhibitors is attached as Appendix 11. A list of combined P-gp and strong CYP3A4 inducers is attached as Appendix 12. g) Inability to comply with restrictions and prohibited treatments as listed in Section 7.7.1.

Calendar

(Last Update: 09/10/2023)

Authorization	Start of Trial	First patient inclusion	Halted	Restarted
08/04/2019	03/06/2019	05/06/2019	10/06/2020	11/06/2020

End of recruitment	Premature end (Spain)	Premature End (Global)	Trial end (Spain)	Trial end (Global)
24/12/2021	Not aported	Not aported	31/03/2022	31/03/2023

Sponsor

Bristol-Myers Squibb International Corporation Bélgica

Chaussée de la Hulpe 185 1170 Brussels

Contact Person

Head of the GSM-CT

900 150 160

clinical.trials@bms.com

Monetary support: Bristol-Myers Squibb International Corporation

Sponsor type: Commercial

Ceim

CEIm Hospital Universitario Ramón y Cajal

Ctra. De Colmenar Viejo, km. 9,1 28034 Madrid

ceic.hrc@salud.madrid.org

913368322

Sites

Closed (29/06/2022)

COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEÓN

León

LEÓN

Neurología

Closed (01/08/2022)

COMPLEXO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO A CORUÑA

Coruña, A

CORUÑA

Neurología

Closed (14/07/2022)

COMPLEXO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO

Santiago de Compostela

CORUÑA

Neurología

Closed (25/07/2022)

HOSPITAL CLÍNIC DE BARCELONA

Barcelona

BARCELONA

Servicio de Neurología

Closed (19/07/2022)

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID

Valladolid

VALLADOLID

Servicio de Neurología

Closed (05/07/2022)

HOSPITAL DE SABADELL

Sabadell

BARCELONA

Neurología

Closed (10/06/2022)

HOSPITAL DE SANT JOAN DESPI MOISES BROGGI

Sant Joan Despí

BARCELONA

Neurología

Closed (15/07/2022)

HOSPITAL DEL MAR

Barcelona

BARCELONA

Servicio de Neurología

Closed (18/07/2022)

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALBACETE

Albacete

ALBACETE

Servicio de Neurología

Closed (12/07/2022)

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

Madrid

MADRID

Neurología

Closed (04/07/2022)

HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

Madrid

MADRID

Servicio de Neurología

Closed (21/07/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARI ARNAU DE VILANOVA DE LLEIDA.

Lleida

LÉRIDA

Neurología

Closed (08/07/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARI DE BELLVITGE

Hospitalet de Llobregat, L'

BARCELONA

Neurología

Closed (11/07/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARI DE GIRONA DR. JOSEP TRUETA

Girona

GERONA

Neurología

Closed (28/07/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL DE BADALONA

Badalona

BARCELONA

Servicio de Neurología

Closed (09/06/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARI JOAN XXIII DE TARRAGONA

Tarragona

TARRAGONA

Neurología

Closed (28/06/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARI MÚTUA DE TERRASSA

Terrassa

BARCELONA

Neurología

Closed (12/07/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON

Barcelona

BARCELONA

Servicio de Neurología

Closed (27/06/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARIO ALVARO CUNQUEIRO

Vigo

PONTEVEDRA

Neurología

Closed (05/07/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DONOSTIA-DONOSTIA UNIBERTSITATE OSPITALEA

Donostia/San Sebastián

GUIPÚZCOA

Neurología

Closed (11/07/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ

Madrid

MADRID

Neurología

Closed (12/07/2022)

Hospital Universitario Reina Sofia

Córdoba

CÓRDOBA

Neurología

Closed (15/07/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO

Sevilla

SEVILLA

Neurología

Closed (01/08/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA

Sevilla

SEVILLA

Neurología

Closed (21/07/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARIO Y POLITÉCNICO LA FE

Valencia

VALENCIA

Neurología

Closed (16/06/2022)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Madrid

MADRID

Neurología

Medication

ASS-ratiopharm
Comprimido

-
Active Principles: _|

Experimental

Clopidogrel STADA®
Comprimido recubierto con película

-
Active Principles: _|

Experimental

BMS-986177
Cápsula*

-
Active Principles: _|

Experimental

BMS-986177
Cápsula*

-
Active Principles: _|

Experimental

Has results