

# Een adaptief, open-label, fase1/2-, dosisbepalingsonderzoek naar de veiligheid, farmacokinetiek en klinische activiteit van Rilzabrutinib (PRN1008), een orale BTK-remmer, bij patiënten met een terugval van immuun trombocytopenie

Gepubliceerd: 05-02-2019 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509397-39-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Deel A: Veiligheid: • Karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van maximaal vier dosisniveaus van rilzabrutinib bij...

<b>Ethische beoordeling</b>	Goedgekeurd WMO
<b>Status</b>	Werving gestart
<b>Type aandoening</b>	Plaatjesaandoeningen
<b>Onderzoekstype</b>	Interventie onderzoek

## Samenvatting

### ID

NL-OMON52638

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

PRN1008-010

### Aandoening

- Plaatjesaandoeningen

### Synoniemen aandoening

immuun trombocytopenische purpura (ITP), lage bloedplaatjes

## **Betreft onderzoek met**

Mensen

## **Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** Principia Biopharma, a Sanofi Company

**Overige ondersteuning:** Industry; paid by the sponsor

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** BTK-remmer, Immuun trombocytopenische purpura, Open-label, PRN1008-010

## **Uitkomstmaten**

### **Primaire uitkomstmaten**

Primaire resultaatmetingen Deel A:

- Veiligheidseindpunten:

De veiligheid wordt beoordeeld op grond van de incidentie, ernst en de onderlinge verhouding van TEAE's, waaronder klinisch significante veranderingen in lichamelijk onderzoek, laboratoriumtests en vitale functies.

De behandeling optredende bijwerkingen in de follow-up-periode na de behandeling worden tevens beoordeeld en onderzocht op een mogelijk verband met de voorafgaande rilzabrutinib-behandeling. Bijwerkingen (AE's) wordt gecategoriseerd als behandeling die optreedt nadat de eerste dosis rilzabrutinib is ontvangen.

- Primair werkzaamheidseindpunt:

Percentage patiënten dat in staat zijn om het aantal bloedplaatjes  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  te bereiken op ten minste 8 van de laatste 12 weken van de behandelingsperiode van 24 weken zonder het gebruik van noodmedicatie .

Primaire resultaatsmetingen Deel B:

- Veiligheidseindpunten:

De veiligheid wordt beoordeeld op grond van de incidentie, ernst en de onderlinge verhouding van TEAE's, waaronder klinisch significante veranderingen in lichamelijk onderzoek, laboratoriumtests en vitale functies. Bloeding TEAE's worden getabelleerd en een percentage patiënten met een bloeding van graad 2 of hoger zal worden gegeven.

- Primair werkzaamheidseindpunt:

Het aandeel proefpersonen dat in staat is om trombocytentellingen  $\geq 50.000/\mu\text{L}$  te bereiken op minstens 8 van de laatste 12 weken van de behandelingsperiode van 24 weken, zonder gebruik te maken van reddingsmedicatie na 10 weken actieve behandeling.

### **Secundaire uitkomstmaten**

Secundaire werkzaamheidseindpunten

Bovendien zal de veiligheid worden beoordeeld aan de hand van de volgende eindpunten:

- Percentage patiënten dat noodmedicatie krijgt op elk doseringsniveau en in het algemeen
- Percentage patiënten met een bloeding van graad 2 of hoger op elk doseringsniveau en in het algemeen

- Bloedingsschaal (ITP-BAT) aan het einde van de behandelperiode voor elk doseringsniveau

Werkzaamheidseindpunten

Deel A:

- Percentage weken met aantal bloedplaatjes  $\geq 50.000/\mu\text{L}$  volgens dosisniveau en in totaal
- Percentage patiënten met 4 van de laatste 8 bloedplaatjestellingen  $\geq 50.000/\mu\text{L}$  in totaal  
dosis niveaus
- Verandering van baseline naar het gemiddelde van het aantal bloedplaatjes na dag 1 per dosisniveau en algemeen voor patiënten die  $>4$  weken onderzoeksgeneesmiddel op dat bepaalde dosisniveau hadden
- Aantal weken met trombocytentellingen  $\geq 50.000/\mu\text{L}$  over alle dosisniveaus
- Aantal weken met aantal bloedplaatjes  $\geq 30.000/\mu\text{L}$  over alle dosisniveaus
- Tijd tot het eerste aantal bloedplaatjes  $\geq 50.000/\mu\text{L}$  over alle dosisniveaus

Deel B:

- Aantal weken met trombocytengenetal  $\geq 50.000/\mu\text{L}$  OF  $\geq 30.000/\mu\text{L}$  en verdubbeling van de baseline bij afwezigheid van rescue-therapie (het aantal bloedplaatjes wordt gedurende 4 weken gecensureerd na het gebruik van noodmedicatie, indien gegeven)
- Percentage van alle behandelde patiënten die in staat zijn om twee of meer

opeenvolgende trombocytentellingen te bereiken,  
gescheiden door ten minste 5 dagen, van  $\geq 50.000/\mu\text{L}$  EN een toename van het  
aantal bloedplaatjes  
van  $\geq 20.000/\mu\text{L}$  vanaf baseline zonder gebruik van noodmedicatie in de 4 weken  
voorafgaand aan de  
laatste verhoogde aantal bloedplaatjes

- Aantal weken met trombocytentellingen  $\geq 30.000/\mu\text{L}$  en verdubbeling vanaf  
baseline over de

Behandelingsperiode van 24 weken (het aantal bloedplaatjes wordt gedurende 4  
weken na het gebruik van  
reddingsmedicatie, indien gegeven)

- Percentage patiënten dat noodmedicatie krijgt
- Verandering van baseline in ITP Bleeding Assessment Tool (ITP-BAT)

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Rilzabrutinib is een BTK-remmer met hoge affiniteit. Met betrekking tot de  
behandeling van ITP leidt behandeling met rilzabrutinib tot remming van de  
activering van humane B-cellen en blokkering van door antilichamen (IgG, IgE)  
gemedieerde activering van immuuncellen via Fc-receptorsignalering.  
In niet-klinische onderzoeken gaf rilzabrutinib een significante  
dosisafhankelijke vermindering van bloedplaatjesverlies te zien in een  
muismodel van immune trombocytopenie. Rilzabrutinib gaf ook snelle en  
significante anti-inflammatoire effecten te zien in een rattenmodel van door  
collageen geïnduceerde artritis, een rattenmodel van door antilichamen  
gemedieerde arthusreactie en spontane pemfigus bij de hond.

Het voorgestelde onderzoek is een dosisbepalingsonderzoek met een intra  
patiëntopzet om een reeks potentiële biologisch actieve doses voor elke patiënt

te verkennen, beginnend met een verwachte "geen-effect-dosis". Deze opzet maakt het mogelijk om een volledige reeks potentiële actieve doses te evalueren bij alle patiënten in het onderzoek en houdt rekening met de biologische variatie in de respons bij elke patiënt. Vergeleken met een parallel dosisresponsonderzoek zullen er bij deze opzet minder patiënten worden blootgesteld aan onwerkzame dosisniveaus en is deze opzet passend voor de geplande populatie. Het dosisbepalingsgedeelte van het onderzoek (deel A) is voltooid en alle pas toegelaten patiënten beginnen met de actieve behandeling op de aanbevolen dosis van 400 mg rilzabrutinib tweemaal daags (B.I.D.).

## **Doel van het onderzoek**

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509397-39-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Deel A:

Veiligheid:

- Karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van maximaal vier dosisniveaus van rilzabrutinib bij patiënten met ITP

Werkzaamheid:

- Verkennen van de klinische activiteit van maximaal vier dosisniveaus van rilzabrutinib bij gerecidiveerde/refractaire patiënten met ITP
- Identificeren van een potentieel dosisregime voor gebruik in toekomstige onderzoeken naar rilzabrutinib bij patiënten met ITP

Farmacokinetiek:

- Karakteriseren van de farmacokinetiek van rilzabrutinib bij patiënten met ITP

Verkennend:

- Verkennen van het effect van rilzabrutinib op de concentraties van bloedplaatjes-autoantilichamen
- Verkennen van het effect van rilzabrutinib op de hemolyse
- Verkennen van het effect van rilzabrutinib op trombopoëetine (TPO) concentraties
- Verkennen van het effect van rilzabrutinib op de kwaliteit van leven (QOL) met behulp van de Euro-QOL 5-Dimension Visual Analog Scale (EQ-5D VAS)
- Karakteriseren van de plasmametabolieten van rilzabrutinib

Deel B

Veiligheid:

- Karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van de geselecteerde dosis van 400 mg B.I.D. rilzabrutinib bij patiënten met ITP

Werkzaamheid:

- Verder verkennen van de klinische activiteit en de responsduur van de geselecteerde dosis van rilzabrutinib 400 mg B.I.D. bij patiënten met ITP die zijn gerecidiveerd of een onvoldoende respons op eerdere behandelingen hebben
- Evalueren van de voorspellende waarde van de respons van bloedplaatjes op

rilzabrutinib-behandeling in de eerste 8 weken van de actieve behandeling voor het bereiken van het primaire eindpunt

Farmacokinetiek:

- Karakteriseren van de farmacokinetiek van rilzabrutinib bij patiënten met ITP

Verkennend:

- Verkennen van het effect van rilzabrutinib op de hemolyse
- Verkennen van het effect van rilzabrutinib op trombopoëetine (TPO) concentraties
- Verkennen van het effect van rilzabrutinib op de concentratie IgG, IgG1, IgG4, IgM, IgE
- Verkennen van het effect van rilzabrutinib op de kwaliteit van leven (QOL) met behulp van de the EQ-5D VAS en de Immune Thrombocytopenic Purpura Patient Assessment Questionnaire (ITP-PAQ)

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een adaptief, open-label, dosisbepalingsonderzoek naar rilzabrutinib bij patiënten met ITP die refractair of gerecidiveerd zijn zonder beschikbare en goedgekeurde therapeutische opties, met een bloedplaatjestelling  $<30.000/\mu\text{L}$  bij twee tellingen met een interval van minimaal 7 dagen in de 15 dagen vóór het begin van de behandeling.

De actieve behandelingsperiode bedraagt 24 weken en de follow-upperiode na de behandeling bedraagt 4 weken.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Deel A: PRN1008 100 mg, 300 mg en 400 mg tabletten. Tabletten moeten met een glas (~ 8 oz.) water worden ingenomen en kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. Deel B: PRN1008 400 mg tabletten. Tabletten moeten met een glas (~ 8 oz.) water worden ingenomen en kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

## **Inschatting van belasting en risico**

Mogelijke risico's/lasten die verband houden met het onderzoeksmiddel:

Mogelijke ongewenste voorvallen (AE's), zoals diarree of "losse ontlasting", misselijkheid, buikpijn, braken, abdominale ongemakken, laboratoriumafwijkingen, hoofdpijn, buik-of opgeblazen gevoel, verandering in het immuunsysteem en allergische reactie Risico's

Mogelijke risico's/lasten die verband houden met bloedafname:

Ongemak, pijn, irritatie, infectie, licht in het hoofd of flauwvallen, een gevoel van zwakte begeleid door zweeten, vertragen van hartslag, en een afname van de bloeddruk.

# Contactpersonen

## Publiek

Principia Biopharma, a Sanofi Company

55 Corporate Drive .  
Bridgewater NJ 08807  
US

## Wetenschappelijk

Principia Biopharma, a Sanofi Company

55 Corporate Drive .  
Bridgewater NJ 08807  
US

# 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)

Deel A:

1. Mannelijke of vrouwelijke patiënten, leeftijd 18 tot 80 jaar (alleen Tsjechië en Noorwegen: 18 tot 65 jaar)
2. Immuungerelateerde ITP (zowel primair als secundair)
3. Refractaire of gerecidiveerde patiënten zonder beschikbare en goedgekeurde therapeutische opties met een bloedplaatjestelling van  $<30.00/\mu\text{L}$  bij twee gelegenheden met een interval van minimaal 7 dagen in de 15 dagen vóór het



begin van de onderzoeksbehandeling

4. Een voorgeschiedenis van respons (twee of meer bloedplaatjestellingen  $\geq 50.000/\mu\text{L}$  met een toename van ten minste  $20.000/\mu\text{L}$ ) op ten minste één eerdere therapielijn (met splenectomie overwogen als een therapielijn)

5. Adequate hematologische, lever- en nierfunctie (absolute neutrofielentelling  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ , hemoglobine [Hgb]  $> 9 \text{ g/dl}$ , ASAT/ALAT  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ , albumine  $\geq 3 \text{ g/dL}$ , totaal bilirubine  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ , geschatte glomerulusfiltratiesnelheid [eGFR]  $> 60 \text{ mL/min}$  (methode van Cockcroft en Gault) (C1D1 vóór toediening kan worden gecontroleerd tot dag -3 vóór C1D1)

6. Vrouwelijke patiënten die kinderen kunnen krijgen moeten ermee akkoord gaan om gedurende de actieve behandeling in het onderzoek een zeer doeltreffende anticonceptiemethode te gebruiken (hormonale anticonceptiemethoden die de eisprong remmen, spiraaltje, hormoonspiraaltje, tweezijdige afbinding van de eileiders, een partner die vasectomie heeft ondergaan, of werkelijke onthouding; wanneer dit in overeenstemming is met de voorkeur en de gebruikelijke leefstijl van de patiënt). Tenzij ze chirurgisch steriel zijn, moet bij postmenopauzale vrouwen de menopauze worden bevestigd door middel van een follikelstimulerend-hormoon (FSH)-test.

7. In staat zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en akkoord gaan met het schema van bepalingen

Deel B:

Inclusiecriteria:

1. Mannelijke of vrouwelijke patiënten van 18 tot 80 jaar

2. Patiënten met immuungerelateerde ITP (zowel primair als secundair) als gedefinieerd door de huidige richtlijnen met een duur van ten minste 3 maanden

3. Patiënten die een respons hadden (bereiken van een bloedplaatjestelling  $\geq 50.000/\mu\text{L}$ ) op IVIg/anti-D of corticosteroïden die niet aanhield en geen respons hadden bij ten minste één andere ITP-therapie (die geen IVIg of corticosteroïde was)

4. Patiënten met een bloedplaatjestelling van  $< 30.000/\mu\text{L}$  bij twee gelegenheden met een interval van minimaal 7 dagen in de 15 dagen vóór het begin van de behandeling en geen bloedplaatjestelling hoger dan  $35.000/\mu\text{L}$  op onderzoeksdag 1

5. Patiënten met adequate hematologische, lever- en nierfunctie (absolute neutrofielentelling  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ , hemoglobine [Hgb]  $> 9 \text{ g/dL}$ , ASAT/ALAT  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ , albumine  $\geq 3 \text{ g/dL}$ , totaal bilirubine  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ , eGFR  $> 50 \text{ mL/min}$  (methode van Cockcroft en Gault) (vóór toediening kan worden gecontroleerd tot dag -3)

6. Vrouwelijke patiënten die kinderen kunnen krijgen moeten ermee akkoord gaan om gedurende de actieve behandeling in het onderzoek een zeer doeltreffende anticonceptiemethode te gebruiken (hormonale anticonceptiemethoden die de eisprong remmen, spiraaltje, hormoonspiraaltje, tweezijdige afbinding van de eileiders, een partner die vasectomie heeft ondergaan, of werkelijke onthouding; wanneer dit in overeenstemming is met de voorkeur en de gebruikelijke leefstijl van de patiënt). Tenzij ze chirurgisch steriel zijn, moet bij postmenopauzale vrouwen de menopauze worden bevestigd door middel van een FSH-test.

7. In staat zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en akkoord

gaan met het schema van bepalingen

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

### Deel A

1. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
2. Ecg-bevindingen van QTcF >450 msec (mannen) of >470 msec (vrouwen), slecht onder controle gebrachte atriumfibrillatie (d.w.z. symptomatische patiënten of een ventrikelfrequentie hoger dan 100/min op het ecg), of andere klinisch significante afwijkingen
3. Voorgeschiedenis van huidige, actieve maligniteit waarvoor chemotherapeutische of chirurgische behandeling nodig is of waarschijnlijk nodig zal zijn tijdens het onderzoek, met uitzondering van non-melanoomhuidkanker
4. Transfusie met bloed of bloedproducten of plasmaferese binnen 2 weken vóór dag 1
5. Verandering in de dosis corticosteroiden en/of TPO-agonisten binnen 2 weken vóór dag 1 (meer dan 10% variatie vergeleken met de dagelijkse doses op dag 1)
6. Gebruik van andere rescuemedicatie dan corticosteroiden of TPO in exclusie criterium 5 in de twee weken vóór dag 1
7. Andere immunosuppressiva dan corticosteroiden - deze geneesmiddelen moeten worden gestaakt gedurende ten minste 14 dagen vóór dag 1
8. Behandeling met rituximab of splenectomie binnen 3 maanden vóór dag 1
9. Aanhoudende behoefte aan het gebruik van protonpompremmers zoals omeprazol en esomeprazol (het is acceptabel om de patiënt vóór dag 1 over te schakelen op H2-receptorblokkers)
10. Gelijktijdig gebruik van bekende sterke tot matige inductoren of remmers van CYP3A binnen 3 dagen of 5 halfwaardetijden (naargelang welke periode het langst is) van dag 1
11. Gebruik van CYP3A-gevoelige substraatgeneesmiddelen met een smalle therapeutische index binnen 3 dagen of 5 halfwaardetijden (naargelang welke periode het langst is) na toediening van het onderzoeksmiddel, waaronder alfentanil, astemizol, cisapride, cyclosporine, dihydro-ergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, tacrolimus of terfenadine
12. Gepland of gelijktijdig gebruik van antistollingsmiddelen en trombocytenaggregatieremmers zoals aspirine, niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), thiënoprydinen (binnen 14 weken na de geplande toediening tot en met het einde van de follow-up)
13. Heeft een experimenteel middel gekregen binnen 30 dagen vóór het krijgen van de eerste dosis van de onderzoeksmedicatie, of ten minste 5 keer de halfwaardetijd van het middel (naargelang welke periode het langst is); de patiënt mag op het moment van toediening geen experimenteel hulpmiddel gebruiken.
14. Huidig gebruik van geneesmiddelen of alcoholmisbruik

15. Refractaire misselijkheid en braken, malabsorptie, externe biliare shunt of significante darmresectie die adequate resorptie van het onderzoeksmiddel zou uitsluiten
16. Voorgeschiedenis van transplantatie van een solide orgaan
17. Positieve screening op humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis B (oppervlakteantigen en kernantilichamen die geen verband houden met vaccinatie), of hepatitis C (anti-HCV-antilichaam bevestigd met HCV-RNA)
18. Voorgeschiedenis van ernstige infecties waarvoor intraveneuze behandeling nodig is in de laatste 3 maanden vóór dag 1
19. Klinisch significante cognitieve stoornis ( $\geq$  graad 1) of medische voorgeschiedenis die wijst op een verhoogd risico op cognitieve stoornis tijdens het onderzoek
20. Levend vaccin binnen 28 dagen vóór dag 1 of van plan zijn om dit tijdens het onderzoek te krijgen
21. Geplande operatie in het tijdsbestek van de toedieningsperiode
22. Een andere klinisch significante ziekte, aandoening of medische voorgeschiedenis die, naar de mening van de onderzoeker, de veiligheid van de patiënt, onderzoeksevaluaties en/of onderzoeksprocedures zou verstoren

#### Deel B:

1. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
2. ECG-bevindingen van QTcF  $>450$  msec (mannen) of  $>470$  msec (vrouwen), slecht onder controle gebrachte atriumfibrillatie (d.w.z. symptomatische patiënten of een ventrikelfrequentie hoger dan 100/min op het ecg), of andere klinisch significante afwijkingen
3. Voorgeschiedenis (binnen 5 jaar na SD1) van huidige, actieve maligniteit waarvoor chemotherapeutische of chirurgische behandeling nodig is of waarschijnlijk nodig zal zijn tijdens het onderzoek, met uitzondering van non-melanoomhuidkanker
4. Transfusie met bloed of bloedproducten, IVIg of plasmaferese binnen 2 weken vóór SD1
5. Verandering in de dosis corticosteroiden en/of TPO-agonisten binnen 2 weken vóór SD1 (meer dan 10% variatie)
6. Gebruik van rescuemedicatie in de 4 weken vóór SD1
7. Behandeling met andere immunosuppressiva dan corticosteroiden binnen 2 weken vóór SD1
8. Behandeling met rituximab of splenectomie binnen 3 maanden vóór SD1
- \* Patiënten die binnen 6 maanden na screening zijn behandeld met rituximab hebben vóór toelating normale B-celtellingen.
9. Aanhoudende behoefte aan het gebruik van protonpompremmers zoals omeprazol en esomeprazol (het is acceptabel om de patiënt vóór SD1 over te schakelen op H2-receptorblokkers)
10. Gelijktijdig gebruik van bekende sterke tot matige inductoren of remmers van CYP3A binnen 3 dagen of 5 halfwaardetijden (naargelang welke periode het langst is) van SD1
11. Gebruik van CYP3A-gevoelige substraatgeneesmiddelen met een smalle therapeutische index binnen 3 dagen of 5 halfwaardetijden (naargelang welke periode het langst is) na toediening van het onderzoeksmiddel, waaronder

- alfentanil, astemizol, cisapride, cyclosporine, dihydro-ergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, tacrolimus of terfenadine
12. Gepland of gelijktijdig gebruik van antistollingsmiddelen en trombocytenuitstroomremmers zoals aspirine, met uitzondering van doses tot 100 mg/dag, NSAID's, thiënoprydinen (binnen 2 weken na de geplande toediening tot en met het einde van de follow-up)
13. Heeft een experimenteel middel gekregen binnen 30 dagen vóór het krijgen van de eerste dosis van de onderzoeksmedicatie, of ten minste 5 keer de halfwaardetijd van het middel (naargelang welke periode het langst is); de patiënt mag op het moment van toediening geen experimenteel hulpmiddel gebruiken
- \* Patiënten die eerder een behandeling hebben gekregen met BTK-remmers binnen 30 dagen vóór het krijgen van de eerste dosis van de onderzoeksmedicatie of die eerder rilzabrutinib hebben gekregen komen niet in aanmerking voor het onderzoek
14. Huidig gebruik van geneesmiddelen of alcoholmisbruik
15. Refractaire misselijkheid en braken, malabsorptie, externe biliaire shunt of significante darmresectie die adequate resorptie van het onderzoeksmiddel zou uitsluiten
16. Voorgeschiedenis van transplantatie van een solide orgaan
17. Bij screening positief voor HIV, hepatitis B (oppervlakteantigen, kernantilichamen) of hepatitis C (anti-HCV-antilichaam bevestigd met HCV-RNA)
- \* Patiënten die HBV-oppervlakteantigen (HBsAg)-positief zijn komen niet in aanmerking.
- \* Patiënten die HBsAg-negatief en HBV-kernantilichaam (HBcAb)-positief zijn zullen worden getest op HBV-oppervlakteantigen (HBsAb) en HBV DNA. Als HBV-DNA negatief is en de HBsAb-titer  $\geq 100$  IE/L is, kunnen patiënten worden toegelaten. Maandelijkse HBV-DNA-controles zullen nodig zijn tijdens de behandeling en gedurende 6 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel. Positieve HBV-DNA-resultaten zullen op passende wijze worden behandeld, volgens de plaatselijke standaardzorg.
- \* Patiënten die HBcAb-positief, HBsAg-negatief zijn met HBsAb-titer  $< 100$  IE/L of negatief komen niet in aanmerking.
18. Voorgeschiedenis van recidiverende (2 of meer) ernstige infecties binnen de afgelopen 3 maanden vóór SD1 waarvoor behandeling met intraveneuze antibiotica nodig is of actieve ernstige overmatige infectie die aanhoudt op de dag van de geplande eerste dosis van het onderzoeksmiddel
19. Myelodysplastisch syndroom
20. Levend vaccin binnen 28 dagen vóór SD1 of van plan zijn om dit tijdens het onderzoek te krijgen
21. Geplande operatie in het tijdsbestek van de toedieningsperiode
22. Een andere klinisch significante ziekte, aandoening of medische voorgeschiedenis die, naar de mening van de onderzoeker,

## Onderzoeksoopzet

## Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

## Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	05-02-2020
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Rilzabrutinib (PRN1008)
Generieke naam:	Rilzabrutinib (PRN1008)

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-07-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-09-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-09-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-01-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-01-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-03-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-03-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-09-2020

Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 16-10-2020  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 03-02-2022  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 01-04-2022  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 02-04-2022  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 30-05-2022  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 12-11-2022  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 29-11-2022  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 08-02-2023  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

## 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

<b>Register</b>	<b>ID</b>
CTIS	CTIS2023-509397-39-00
EudraCT	EUCTR2017-004012-19-NL
CCMO	NL68745.078.19
Ander register	PRN1008-010 (DFI17124)