

Een First-in-Human, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, multicentrische fase 1-studie met enkel en meervoudig oplopende dosis van NI006 bij patiënten met Transthyretine-amyloïde cardiopathie gevolgd door een open-label extensie

Gepubliceerd: 18-12-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Hoofddoelstelling: Bepaling van de korte- en langetermijnsveiligheid en -verdraagbaarheid van enkele en meerdere doses NI006 bij personen met ATTR-CM door evaluatie van bijwerkingen (AE) en ernstige bijwerkingen (SAE) en veranderingen in...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52809

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NI006 bij patiënten met Transthyretine-amyloïde cardiopathie

Aandoening

- Overige aandoening
- Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG

Synoniemen aandoening

Hartfalen veroorzaakt door Amyloïde Cardiomyopathie, Transthyretine-gerelateerde amyloïde

cardiomyopathie

Aandoening

Cardiovascular Diseases

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Neurimmune AG

Overige ondersteuning: Sponsor: Neurimmune AG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: First-in-Human, Humaan monoklonale immunoglobuline-1 (IgG1) antilichaam, Transthyretine-amyloïde cardiopathie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten:

- Aantal en aandeel behandelingsgerelateerde bijwerkingen (TEAE's)
- Aantal en aandeel van SAE's
- Veranderingen in klinische laboratoriumparameters (continue parameters)
- Verandering van baseline in cardiale biomarkers
- Veranderingen per bezoek voor vitale functies
- Veranderingen per bezoek voor ECG-parameters (continue parameters)
- Samenvatting van echocardiogramresultaten

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- PK-parameters voor het SAD fase:

Maximale waargenomen serumconcentratie (C_{max}), tijd tot maximale waargenomen

serumconcentratie (T_{max}), gebied onder de serumconcentratietijd curve van nul tot oneindig (AUC_{inf}), serumklaring (CL), schijnbaar distributievolumen tijdens terminale fase (V_z), schijnbaar distributievolumen bij steady-state (V_{ss}), terminale eliminatiehalfwaardetijd (t^*)

- PK-parameters voor het MAD fase:

C_{max} , T_{max} , oppervlakte onder de serumconcentratie-tijdcurve van tijd nul tot het einde van het doseringsinterval na de eerste dosis (AUC^*), CL, V_z , V_{ss} , t^* , accumulatieverhouding voor maximale concentratie ($R_{accC_{max}}$), accumulatieverhouding berekend van AUC (R_{accAUC})

- PK-parameters voor de OLE- en OLE 2-fase: Minimum waargenomen

serumconcentratie (C_{dal}), dosisgenormaliseerd C_{dal} , accumulatieverhouding vergeleken met SAD/MAD berekend op basis van dosisgenormaliseerde C_{trough}

Verkennde eindpunten:

- Looptest van 6 minuten (6 MWT)
- Kansas City vragenlijst voor cardiomyopathie (KCCQ)
- Echocardiografie (contractiele functie [spanning], dikte en vuldruk, linkerventriek-ejectiefractie [LVEF])
- Schatting van amyloïd-belasting door beeldvormingsmethode in een subset van proefpersonen
- Veranderingen in biomarkers
- Bepaling van TTR, vrije thyroxine (T_4), vitamine A-niveaus en retinol-bindend eiwit (RBP)
- Bepaling van de anti-drug antilichaam (ADA) respons

- Immunohistochemie (IHC) van biopsieën van hart- of speekselklieren in een subset van proefpersonen (OPTIONEEL)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Amyloid Transthyretin (ATTR) -Cardiomyopathie (CM) is een leeftijdgerelateerde fatale ziekte met een gemiddelde overleving van de proefpersoon van 3 tot 5 jaar en met beperkte beschikbare behandelingsopties. Er is momenteel (juli 2019) geen specifieke behandeling voor ATTR-CM goedgekeurd in Europa. Standaardbehandelingen voor hartfalen zoals bètablokkers, angiotensineconversie-enzymremmers en angiotensinereceptorblokkers worden slecht verdragen in ATTR-CM en moeten worden vermeden. Harttransplantatie is in principe de enige beschikbare benadering om de hartfunctie te herstellen, maar is slecht toepasbaar op deze oudere en kwetsbare populatie. Levertransplantatie, die wordt gebruikt voor patiënten met erfelijke ATTR-amyloïdose met perifere neuropathie, belet helaas geen progressie van cardiale amyloïdose. Tafamidis (Vyndaqel® en Vyndamax®) is in mei 2019 goedgekeurd door de Food and Drug Administration (FDA) voor de behandeling van patiënten met ATTR-CM op basis van gegevens uit klinische onderzoeken met hogere overlevingskansen en een lager aantal ziekenhuisopnames voor cardiovasculaire problemen bij de tafamidis-groep dan in de placebogroep. Goedkeuring van tafamidis wordt ook verwacht in Europa. NI006, een humaan monoklonaal immunoglobuline-1 (IgG1) antilichaam dat is afgeleid met behulp van de eigen technologie van Neurimmune, bindt ATTR in hart- en niet-hartweefsels van proefpersonen met sporadische en erfelijke vormen van de ziekte, inclusief binding op vergelijkbare wijze van het wilde type (WT) en mutant ATTR fibrillen. NI006 heeft het vermogen om de eliminatie van ATTR-fibrillen door immuuncellen te activeren. Verwacht wordt dat verwijdering van ATTR-afzettingen uit weefsels, vooral in het hart, de stijfheid van het myocardium vermindert, wat leidt tot een verbeterde hartfunctie en symptoomregressie bij proefpersonen.

Doel van het onderzoek

Hoofddoelstelling:

Bepaling van de korte- en langetermijnsveiligheid en -verdraagbaarheid van enkele en meerdere doses NI006 bij personen met ATTR-CM door evaluatie van bijwerkingen (AE) en ernstige bijwerkingen (SAE) en veranderingen in laboratoriumparameters (hematologie, klinische chemie, immunologie en urineonderzoek), hart biomarkers, vitale functies, elektrocardiogram (ECG) en echocardiogram.

Secundaire doelstelling:

Bepaling van het farmacokinetisch (PK) profiel en de PK-parameters van NI006 bij personen met ATTR-CM

Verkenkend doel:

- Onderzoek van de werkzaamheid van meerdere doses NI006 bij proefpersonen met ATTR-CM voor klinische, beeldvormende, ECG en laboratoriumvariabelen
- Bevestiging van de afwezigheid van effect op fysiologische TTR
- Evaluatie van de immunogeniteit van NI006
- Karakterisering van de doelbetrokkenheid en immuunactivatie op weefselbiopten (OPTIONEEL)

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde studie die SAD- en MAD-fasen combineert, gevolgd door een OLE-fase bij personen met ATTR-CM.

Proefpersonen die de SAD-fase voltooien, worden ingeschreven in de MAD-fase na evaluatie van alle beschikbare veiligheidsgegevens door de DEC.

Patiënten die de MAD-fase voltooien, zullen de mogelijkheid hebben om door te gaan in een OLE-fase met dosistitraties en over te schakelen van placebo naar NI006-behandeling, na cumulatieve veiligheidsgeveensevaluatie door de DEC. Naar verwachting zullen ongeveer 30 tot 36 proefpersonen worden ingeschreven in 5 tot 6 stijgende dosis cohorten van elk 6 proefpersonen. Dit aantal is exclusief proefpersonen die moeten worden vervangen zoals uitgelegd in paragraaf 6.3.3 van het protocol.

De geplande dosis-cohorten in mg / kg lichaamsgewicht zijn: 0,3 mg / kg (cohort 1), 1 mg / kg (cohort 2), 3 mg / kg (cohort 3), 10 mg / kg (cohort 4), 30 mg / kg (cohort 5) en mogelijk 60 mg / kg (cohort 6, in geval van afwezigheid van veiligheidssignalen bij 30 mg / kg).

Het proefschema is te vinden in tabel 5 en tabel 6 van het protocol. Deze schema's zijn bedoeld om de geplande proef te visualiseren, maar presenteren een best-case scenario en houden geen rekening met mogelijke vertragingen.

SAD-fase

Voor elke dosis cohort worden de eerste 2 proefpersonen gerandomiseerd in een 1: 1 verhouding om een enkele dosis NI006 of placebo te ontvangen. De beslissing om extra personen op hetzelfde dosisniveau te doseren, is gebaseerd op veiligheidsgegevens van 5 dagen na de dosis. De volgende 4 proefpersonen worden gerandomiseerd in een verhouding van 3: 1 om een enkele dosis NI006 of placebo, met een minimaal registratie-interval van 7 dagen. Wanneer ten minste 5 personen werden gedoseerd in een dosis-cohort, met een minimum van 29 dagen nadat de eerste persoon was behandeld met IMP in de dosis-cohort, zal de DEC alle beschikbare veiligheidsgegevens beoordelen en beslissen over de start van de volgende hogere dosis-cohort. (regelmatige DEC-vergadering). Onder specifieke omstandigheden zal de DEC eerder worden bijeengeroepen dan 29 dagen nadat de eerste persoon met IMP was behandeld in het dosiscohort (ad-hoc

DEC-vergadering).

Als 5 SAD-cohorten worden uitgevoerd, ontvangen 20 proefpersonen 1 dosis NI006 en krijgen 10 proefpersonen placebo. Als 6 SAD cohorten worden uitgevoerd, ontvangen 24 proefpersonen 1 dosis NI006 en ontvangen 12 proefpersonen placebo; beide genoemde gevallen zijn exclusief vervangende proefpersonen.

MAD-fase

Patiënten die de SAD-fase voltooien, gaan 35 kalenderdagen na hun eerste dosis NI006 door in de MAD-fase van de studie en ontvangen 3 extra toedieningen van NI006 met hun toegewezen dosis of placebo met een interval tussen 28 dagen (± 2 dagen - alle procedures op dezelfde dag).

Het besluit om de MAD-fase in te gaan, is afhankelijk van de evaluatie van de cumulatieve veiligheidsgegevens die door de DEC beschikbaar zijn. Als er op dit moment geen DEC-beslissing beschikbaar is of de DEC heeft besloten de start van de MAD voor specifieke proefpersoon/proefpersonen uit te stellen, moet de eerste behandeling van de proefpersonen in de MAD dienovereenkomstig worden uitgesteld totdat de beslissing om de MAD in te gaan wordt genomen.

Als alle 5 SAD- en MAD-cohorten worden uitgevoerd, ontvangen 20 proefpersonen 4 doses NI006 en ontvangen 10 proefpersonen 4 doses placebo. Als 6 SAD- en MAD-cohorten worden uitgevoerd, 24 proefpersonen krijgen 4 doses NI006 en 12 proefpersonen krijgen 4 doses placebo; beide genoemde gevallen zijn exclusief mogelijke vervangende proefpersonen.

OLE-fase

Proefpersonen die de MAD-fase voltooien, krijgen de mogelijkheid om door te gaan in de OLE-fase van de studie. Patiënten die placebo ontvingen tijdens de SAD- en MAD-fases, worden tijdens de OLE-fase overgeschakeld naar NI006.

Tijdens de OLE, op basis van de evaluatie van de cumulatieve veiligheidsgegevens door de DEC, zullen proefpersonen continu worden opgewaardeerd tot de hoogste doses die als veilig worden beschouwd en goed worden verdragen bij herhaalde dosering (zoals geëvalueerd in de MAD van de specifieke dosis cohort) tijdens hun doseringsbezoek. Tijdens de OLE-fase kunnen alle proefpersonen de kans krijgen om de maximaal getolereerde dosis (MTD) te krijgen, afhankelijk van het tijdstip waarop de MTD is bereikt.

De OLE-fase omvat 8 extra toedieningen van NI006 met een inter-behandelingsinterval van 28 dagen (± 2 dagen; alle procedures op dezelfde dag).

Ziekenhuisopname voor veiligheidstoezicht

Het hospitalisatieschema voor veiligheidstoezicht is samengevat in tabel 4 van het protocol.

-SAD: 5 dagen (4 nachten) (eerste IMP-administratie op de eerste dag [V1] en ontslag op de 5e dag [V5])

-MAD: Voor de tweede IMP-toediening worden alle personen gedurende 3 dagen (2 nachten) in het ziekenhuis opgenomen (toediening van geneesmiddelen op de eerste dag [V9] en

ontslag op de 3e dag [V11]); Voor de derde en vierde toediening van

geneesmiddelen worden alle personen gedurende 2 dagen in het ziekenhuis opgenomen (1 nacht) (toediening van geneesmiddelen op de eerste dag [V14, V18] en ontslag op de tweede dag [V15, V19])

-OLE: 5 dagen (4 nachten) na de eerste behandeling in de OLE-fase (toediening van het geneesmiddel op de eerste dag [V23] en ontslag op de 5e dag [V27]); Ziekenhuisopname is niet verplicht voor alle volgende behandelingen op voorwaarde dat er eerder geen veiligheidsproblemen zijn gedetecteerd en volgens het oordeel van de onderzoeker.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten ontvangen de volgende interventies: -NI006 / placebo-dosering -vitale functies en lichamelijk onderzoek -Vragenlijsten & wandeltest van 6 minuten -MRI of botscintigrafie - Echocardiography - continue ECG-telemonitoring -5 dagen holter -12-lead ECG -speekselklier biopsie (optioneel) - opmerking: geen cardiale biopsie in Nederland -Bloednames / urine - zwangerschapstesten (serum / urine voor WOCBP)

Inschatting van belasting en risico

Risico-batenanalyse:

De beschikbare niet-klinische gegevens geven aan dat NI006 selectief pathologisch WT en mutant ATTR-amyloïde bindt. Dit werd bevestigd door IHC met NI006 die selectieve kleuring van amyloïdeafzettingen in weefsels liet zien die waren verzameld van proefpersonen met zowel sporadische als erfelijke ATTR-amyloïdose.

NI006 bindingsselectiviteit werd verder geëvalueerd in goede laboratoriumpraktijk (GLP) weefselreactiviteitsexperimenten met behulp van bevroren menselijke weefselpanelen. Een ex vivo assay werd ontwikkeld bestaande uit door mensen van het individu afgeleide hartweefselsecties geïncubeerd met van mensen afgeleide macrofagen in aanwezigheid van NI006. In deze test veroorzaakte NI006 een snelle, dosisafhankelijke en bijna volledige verwijdering van ATTR amyloïde uit hartweefsels door macrofagen binnen 14 dagen, wat de verwachte MOA bevestigde.

Bewijs van het mechanisme voor antilichaam-gemedieerde verwijdering van amyloïde afzettingen is recent vastgesteld bij de ziekte van Alzheimer (Panza et al, 2014; Ostrowitzki et al, 2012; Sevigny et al, 2016) en in behandeling met anti-serum amyloïde P-antilichaam (Richards et al, 2015; Richards et al, 2018).

Het vermogen van NI006 om amyloïde-afzettingen in de hartweefsels van de patiënt te binden en hun eliminatie door macrofagen te activeren, ex vivo aangetoond, duidt op een veelbelovend therapeutisch potentieel voor de behandeling van ziekten veroorzaakt door ATTR amyloïdose.

De sentineldosering aan het begin van elke dosis cohort, de voorgestelde klinische veiligheidsmonitoring en het gebruik van een Data Evaluation Committee (DEC), zorgen voor een uitgebreide veiligheidsrisicominimalisatie om eventuele onzekerheden bij de toediening van NI006 weg te nemen.

Op basis van de huidige afwezigheid van goedgekeurde behandelingsopties voor ATTR-CM in Europa, het beperkte aantal therapeutische mechanismen dat momenteel wordt getest in klinische studies, de snelle letaliteit van deze ziekte en de veelbelovende niet-klinische gegevens die zijn waargenomen met NI006, is er vraag naar van de medische gemeenschap om verder te gaan met de klinische evaluatie van NI006.

Contactpersonen

Publiek

Neurimmune AG

Wagistrasse 18
Schlieren 8952
CH

Wetenschappelijk

Neurimmune AG

Wagistrasse 18
Schlieren 8952
CH

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. Schriftelijke geïnformeerde toestemming van de proefpersoon voorafgaand aan een proefgerelateerde procedure waaruit blijkt dat hij / zij het doel en de procedures voor de studie begrijpt en bereid is hieraan deel te nemen
2. Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen van 18 jaar of ouder (en jonger dan 85 jaar voor cohort 7 alleen) op het moment van het verkrijgen van geïnformeerde toestemming en met bevestigde beschikbaarheid voor de geplande studiebezoeken
3. Bevestigde ATTR-CM-diagnose vastgesteld door:
 - Polariserende lichtmicroscopie van groen dubbelbrekend materiaal in specimen met rood gekleurd weefsel in Congo en bevestigde diagnose van ATTR amyloïdose door IHC of massaspectrometrieOF
 - positieve botsintigrafie met behulp van ofwel ^{99m}Tc -3,3-difosfon-1,2-propanodicarbonzuur (DPD), ^{99m}Tc -hydroxyl-methyleendifosfonaat (HMDP) of ^{99m}Tc -pyrofosfaat (PYP), met cardiale signaalintensiteit indicatief voor ATTR- CM (vroeg fase beeldvorming: cardiale mediastinum-verhouding $> 1,21$; late fase beeldvorming: Perugini graad 2 of 3) en afwezigheid van gammopathie (negatieve serum- en urine-immunofixatie-elektroforese plus normale serumverhouding in de lichte keten). Als een gammopathie wordt gedetecteerd, moet de diagnose worden gesteld op basis van weefselbiopsie zoals hierboven aangegeven
4. Bekend genotype als volgt:
 - a) Bekende pathogene TTR-mutatie voor proefpersonen met erfelijke ATTR-CM
 - b) Bekend negatief genetisch testen voor een TTR-mutatie voor personen met sporadisch, WT-ATTR-CM
5. Chronisch hartfalen met alle volgende kenmerken:
 - a) LVEF $\geq 40\%$
 - b) Linker ventrikelwanddikte (LVWT) ≥ 14 mm, gemeten met echocardiografie
 - c) N-terminaal pro b-type natriuretisch peptide (NT-proBNP) niveau ≥ 600 pg / ml
 - d) In staat zijn om ≥ 150 meter te lopen in de 6-MWT
 - e) New York Heart Association (NYHA) klasse III (alleen van toepassing voor cohort 7)
 - f) Geen ziekenhuisopnames voor hartziekten gedurende ten minste 30 kalenderdagen voorafgaand aan screening
6. Algemene gezondheidsstatus aanvaardbaar voor deelname aan een klinische studie met een Karnofsky-prestatiestatus $\geq 60\%$
7. Stabiele farmacologische behandeling van elke andere chronische aandoening gedurende ten minste 30 kalenderdagen voorafgaand aan screening, met uitzondering van immunomodulerende en immunosuppressieve behandelingen
8. Absoluut aantal neutrofielen (ANC) ≥ 1000 cellen / mm^3 , aantal bloedplaatjes ≥ 100.000 cellen / mm^3 en hemoglobine ≥ 10 g / dL
9. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (WOCBP) moeten bij de screening een negatieve serumzwangerschapstest hebben en moeten akkoord gaan om een zeer effectieve, door de arts goedgekeurde anticonceptie te gebruiken vanaf de

screening tot 5 maanden na beëindiging van de deelname aan de proef (paragraaf 6.4)

10. Mannen moeten chirurgisch steriel zijn of moeten akkoord gaan met het gebruik van zeer effectieve, door de arts goedgekeurde anticonceptie gedurende de gehele deelname aan de proef en gedurende 5 maanden na beëindiging van de proefdeelname (paragraaf 6.4)

Inclusiecriteria voor OLE2

1. Deelname aan de OLE in cohorten 1 tot 5 met minimaal één toediening van NI006 tijdens OLE
2. Schriftelijke geïnformeerde toestemming voor OLE2 verkregen van de proefpersoon voorafgaand aan een OLE2-gerelateerde procedure, waaruit blijkt dat hij/zij het doel van en de procedures die vereist zijn voor het onderzoek begrijpt en bereid is eraan deel te nemen
3. Beschikbaarheid voor alle geplande bezoeken
4. WOCBP moet een negatieve serumzwangerschapstest hebben bij screening en moet akkoord gaan met het gebruik van zeer effectieve door een arts goedgekeurde anticonceptie vanaf de screening tot 5 maanden na beëindiging van de deelname aan het onderzoek
5. Mannen moeten operatief steriel zijn of moeten akkoord gaan met het gebruik van zeer effectieve door een arts goedgekeurde anticonceptie gedurende de gehele deelname aan het onderzoek, en gedurende 5 maanden na beëindiging van de deelname aan het onderzoek

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Amyloïde lichte keten (AL) amyloïdose of andere niet-ATTR amyloïdose
2. Hartfalen overeenkomend met NYHA klasse IV
3. Ongecontroleerde hypertensie met systolische druk ≥ 180 mmHg of diastolische druk ≥ 110 mmHg bevestigd door 3 metingen in rugligging geregistreerd met een pauze van 5 minuten tussen de metingen
4. Hypotensie met systolische druk ≤ 90 mmHg of diastolische druk ≤ 60 mmHg bevestigd door 3 metingen in rugligging geregistreerd met een pauze van 5 minuten tussen de metingen
5. NT-proBNP ≥ 6000 pg / ml ((NT-proBNP ≥ 8500 pg/ml alleen van toepassing voor cohort 7)
6. Hartfalen niet voornamelijk veroorzaakt door ATTR-CM
7. Elke ernstige niet-gecorrigeerde klepziekte
8. Chronische leverziekte met afwijkingen in de leverfunctietest:
 - a) Alanine transaminase (ALT) en aspartaat aminotransferase (AST) $> 2.5 \times$ bovenlimiet van normaal (ULN)
 - b) Totaal bilirubine $> 2 \times$ ULN
9. Ademhalingsinsufficiëntie waarvoor zuurstoftherapie vereist is
10. Nierinsufficiëntie met geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) < 30

ml / min / 1,73 m² met behulp van de vergelijking van chronische nierziekte-epidemiologie (CKD-EPI)

11. Actieve maligniteit met uitzondering van het volgende:

a) Adequaat behandeld basaalcelcarcinoom

b) Plaveiselcelcarcinoom van de huid

c) In situ baarmoederhalskanker

d) Laag risico prostaatkanker met Gleason-score <7 en prostaatspecifiek antigeen <10 mg / ml

e) Alle andere vormen van kanker waarvan het subject ≥ 2 jaar ziektevrij is

12. Ongecontroleerde infectie volgens het oordeel van de onderzoeker

13. Bekende infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV), seropositiviteit voor HIV, hepatitis B en C, evenals actieve hepatitis A

14. Auto-immuunziekte die immunosuppressieve / modulerende behandeling vereist in de afgelopen 2 jaar

15. Geschiedenis van orgaantransplantatie of ventriculair hulpmiddel (VAD)

16. Polyneuropathie handicap (PND) score > IIIA (bijlage 15.3)

17. Vermoedelijke of bekende intolerantie / allergie voor eiwitten of componenten van het studiegeneesmiddel (IMP)

18. Gelijktijdige immunosuppressiva, bijv. Corticosteroïden, prednison, dexamethason, behalve zoals aangegeven in lage dosis (d.w.z. dagelijks tot 10 mg prednison of equivalent is toegestaan) voor andere medische aandoeningen zoals geïnhaleerde steroïden voor astma

19. Gebruik van de volgende geneesmiddelen die werken op TTR of ATTR: tolcapon, diflunisal, patisiran, inotersen en langdurige doxycycline, in de 30 kalenderdagen voorafgaand aan de ondertekening van het formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF). Tafamidis is toegestaan als het wordt gegeven als standaardzorg in een stabiele dosis gedurende ten minste 30 kalenderdagen voorafgaand aan de ondertekening van het ICF

20. Deelname aan een ander klinisch onderzoek of inname van onderzoeksgeneesmiddel binnen 30 kalenderdagen voordat het ICF wordt ondertekend

21. Vermoedelijk of bekend drugs- of alcoholmisbruik

22. Ernstige psychiatrische of andere medische aandoening (inclusief laboratoriumafwijkingen), die naar de mening van de onderzoeker de proefpersoon ongeschikt maakt voor opname en een onaanvaardbaar risico met zich meebrengt

23. De patiënt geeft borstvoeding of overweegt zwanger te worden tijdens de studie of in de 5 maanden na beëindiging van de studiedeelname

24. Onwil of onvermogen om te voldoen aan de studievereisten

25. Als de persoon op enigerlei wijze afhankelijk is van Neurimmune AG of de hoofdonderzoeker of als de persoon is ondergebracht in een inrichting op gerechtelijk of administratief bevel

26. Werknemer of directe familie (echtgenoot, ouder, kind of broer of zus, biologisch of juridisch geadopteerd) van een werknemer van Neurimmune AG, de contractresearchorganisatie (CRO) of de studie site

Exclusiecriteria voor OLE2

1. Levensbedreigende allergische overgevoelighedsreacties (graad 3 of hoger) op eiwitten of componenten van de IMP

2. Hartfalen overeenkomend met New York Heart Association (NYHA) klasse IV op het moment van screening
 3. Het optreden van ernstige behandelingsgerelateerde bijwerkingen op het IMP die hebben geleid tot stopzetting van de eerdere studie
 4. Infectie met SARS-CoV2 bevestigd door reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) in de 30 kalenderdagen voorafgaand aan ondertekening van het formulier voor geïnformeerde toestemming is een uitsluitingscriterium. Een negatieve SARS-CoV2-test is vereist om deel te nemen aan het onderzoek. Voltooide SARS-CoV2-vaccinatie wordt aanbevolen voorafgaand aan randomisatie, maar is geen vereiste
 5. LVEF < 30%
 6. Ongecontroleerde hypertensie met systolische druk ≥ 180 mmHg of diastolische druk ≥ 110 mmHg bevestigd door 3 metingen in rugligging opgenomen met 5 minuten pauze tussen de metingen
 7. Hypotensie met systolische druk ≤ 90 mmHg of diastolische druk ≤ 60 mmHg bevestigd door 3 metingen in rugligging opgenomen met 5 minuten pauze tussen de metingen
 8. Leverziekte met afwijkingen in de leverfunctietest:
 - a) ALT en AST $> 2,5 \times$ bovengrens van normaal (ULN)
 - b) Totaal bilirubine $> 2 \times$ ULN
- Raadpleeg Prot Amd 4 voor verdere exclusiescriteria

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	08-10-2020
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: NI006
Generieke naam: NI006

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-12-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-07-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-11-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-01-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-01-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-06-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-06-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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
Ander register	2019-001932-80
EudraCT	EUCTR2019-001932-80-NL
CCMO	NL70819.042.19