

HELIOS-B: Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 3-onderzoek in meerdere centra om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van vutrisiran bij patiënten met transthyretine-amyloïdose met cardiomyopathie (ATTR-amyloïdose met cardiomyopathie)

Gepubliceerd: 03-02-2020 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518318-25-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair: • Het beoordelen van de werkzaamheid van vutrisiran in vergelijking met placebo op het verlagen van de sterfte door...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52969

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HELIOS-B

Aandoening

- Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG

Synoniemen aandoening

Transthyretine-amyloïdose met cardiomyopathie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Alnylam Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: Alnylam Pharmaceuticals;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ATTR-amyloïdose met cardiomyopathie, siRNA, Vutrisiran

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomst is een samengestelde uitkomst van sterfte door alle oorzaken en terugkerende CV-voorvallen (CV-ziekenhuisopnames en dringende [HF] bezoeken) in zowel de totale populatie als de vutrisiran monotherapie-subgroep (gedefinieerd als patiënten die geen tafamidis gebruiken bij aanvang van de studie).

Secundaire uitkomstmaten

De volgende secundaire eindpunten zullen worden gedefinieerd in zowel de totale populatie als de vutrisiran monotherapie subgroep:

- Verandering ten opzichte van baseline in 6 minuten looptest (6-MWT)
- Verandering ten opzichte van baseline in de Kansas City Cardiomyopathy

Questionnaire Overall Summary (KCCQ-OS)

- Sterfte door alle oorzaken
- Verandering ten opzichte van baseline in NYHA-klasse

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

(Zie ook onderzoeksprotocol, sectie 1.5)

ATTR-amyloïdose is een zeldzame, ernstige, levensbedreigende, multisystemische ziekte waaronder erfelijke ATTR (hATTR)-amyloïdose en wild-type ATTR (wtATTR)-amyloïdose vallen. De oorzaken ervan zijn respectievelijk erfelijk (genetische mutatie) of niet erfelijk (ouderdom).

TTR, ook wel prealbumine, is een tetrameer eiwit dat wordt aangemaakt door hepatocyten, de plexus choroidei en het netvlies.[Liz 2010] Meer dan 95% van TTR in de bloedsomloop komt uit de lever. De primaire fysiologische rol van TTR is als drager van retinol (ook wel vitamine A), waarbij TTR wordt gebonden aan retinolbindend eiwit (RBP): vitamine A-complex. Er zijn echter tekenen die erop wijzen dat vitamine A-transport en weefselopname kunnen optreden in de afwezigheid van circulerend RBP.

Voorheen heeft de sponsor patisiran ontwikkeld. Patisiran is een siRNA die zich richt op hepatisch TTR-mRNA en is ontwikkeld door de opdrachtgever. Patisiran, wat geformuleerd is als een lipide nanodeeltje (lipid nanoparticle, LNP), wordt elke 3 weken (q3w) toegediend via een intraveneus (i.v.) infuus. Hiervoor is het gebruik van premedicatie nodig ter voorkoming van infusiegerelateerde reacties. Het wordt goedgekeurd voor gebruik bij patiënten met hATTR-amyloïdose met polyneuropathie in een aantal regio's, waaronder Canada, de EU, Japan en de VS. Deze goedkeuringen zijn gebaseerd op de resultaten uit een groot, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek ALN-TTR02-004 (APOLLO).[Adams 2018] In dit onderzoek werd aangetoond dat behandeling met patisiran de neuropathie, kwaliteit van leven en verschillende ziektesymptomen significant verbeterde ten opzichte van placebo bij patiënten met hATTR-amyloïdose met polyneuropathie en bij een breed scala van ziekte-ernst en TTR-genotypen.

Onlangs heeft de sponsor vutrisiran ontwikkeld voor SC toediening voor de behandeling van ATTR amyloïdose inclusief de behandeling van patiënten met ATTR amyloïdose met cardiomyopathie. Vutrisiran gebruikt hetzelfde mechanisme als patisiran doordat het RNAi gebruikt om TTR mRNA als doelwit te selecteren en te degraderen, om zo de synthese van wt en gemuteerde TTR in de lever, de primaire bron van circulerend TTR, te voorkomen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518318-25-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair: • Het beoordelen van de werkzaamheid van vutrisiran in vergelijking met placebo op het verlagen van de sterfte door alle oorzaken en ziekenhuisopnamen vanwege terugkerende cardiovasculaire voorvallen (CV) oorzaken.

Secundair: Het beoordelen van de werkzaamheid van vutrisiran in vergelijking met placebobehandeling met betrekking tot:

- Functionele capaciteit
- Door de patiënt gemelde gezondheidstoestand en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven
- Sterfte door alle oorzaken
- Ernst van de symptomen van klinisch hartfalen

Verkenkend: Het beoordelen van de werkzaamheid van vutrisiran in vergelijking met placebobehandeling met betrekking tot:

- Ernst van de klinische symptomen van hartfalen
- Aanvullende cardiale biomarkers en risicobeoordelingen op basis van biomarkers
- Voedingsstatus
- Beoordelingen van de kwaliteit van leven

Farmacodynamiek en farmacokinetiek:

- Het karakteriseren van het farmacodynamische (PD) effect van vutrisiran op transthyretine (TTR)
- Het karakteriseren van de plasmafarmacokinetiek (PK) van vutrisiran
- Het beoordelen van de aanwezigheid van antistoffen tegen vutrisiran

Veiligheid:

- Het beoordelen van de werkzaamheid en verdraagbaarheid van vutrisiran bij patiënten met ATTR-amyloïdose met cardiomyopathie

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd (1:1), dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter fase 3-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van vutrisiran bij ongeveer 600 patiënten met ATTR-amyloïdose met cardiomyopathie. Het wordt verwacht dat ongeveer 20% van de onderzoekspopulatie erfelijke ATTR (hATTR) heeft en 80% wild-type ATTR (wtATTR)-amyloïdose met cardiomyopathie. Op baseline zijn patiënten:

- Tafamidis-naïef (zie inclusie criterium nr. 3 voor een definitie); of
- Krijgen ze tafamidis (let op: dit moet gebruik betreffen van commercieel tafamidis volgens de productinformatie en voor een goedgekeurde indicatie van cardiomyopathie in het land waar het gebruikt wordt). Deze groep mag maximaal bestaan uit 30% van de totale inschrijvingen in het onderzoek.

Het onderzoek bestaat uit 3 perioden (afbeelding 1):

1. Keuringsperiode: Maximaal 45 dagen; tijdens deze periode ondergaan patiënten keuringsbeoordelingen om vast te stellen of ze in aanmerking komen.
2. Dubbelblinde periode (DB-periode):
 - Aan het begin van de DB-periode worden geschikte patiënten in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd voor het krijgen van 25 mg vutrisiran of placebo dat eenmaal per drie maanden (q3M; om de 12 weken $\pm$ 7 dagen) gedurende maximaal 36 maanden toegediend wordt via een subcutane (s.c.) injectie. Het onderzoeksmiddel wordt toegediend in het ziekenhuis tijdens geplande

beoordelingsbezoeken voor het onderzoek.

* Naast het onderzoeksmiddel nemen alle patiënten de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid vitamine A in tijdens hun DB- en follow-upperiode (zie hieronder).

- De DB-periode van een afzonderlijke patiënt eindigt nadat hij/zij het bezoek in maand 36 heeft afgelegd of 30 maanden nadat de laatste patiënt gerandomiseerd is, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. Als zodanig kan de lengte van de beoogde behandeling van iedere patiënt tijdens de DB-periode variëren van 30 tot 36 maanden.

- De primaire analyse wordt uitgevoerd nadat de laatste patiënt het bezoek in maand 30 heeft afgelegd of anderszins met het onderzoek is gestopt.

3. Follow-upperiode na de laatste dosis vutrisiran tijdens het onderzoek:

- Na hun laatste dosis vutrisiran in de DB-periode beginnen patiënten met bezoeken voor de veiligheidsfollow-up. Deze vinden elke 12 weken plaats zolang als hieronder beschreven staat.

- Voorafgaand aan deblindering is de duur van de follow-upperiode voor een patiënt 1 jaar vanaf de laatste dosis onderzoeksmiddel. Voor vrouwen die kinderen kunnen krijgen, is de duur van de follow-upperiode 18 maanden vanaf de laatste dosis onderzoeksmiddel. Patiënten blijven tijdens hun follow-upperiode vitamine A-supplementen gebruiken.

- Na de deblindering kunnen alle patiënten die placebo kregen en patiënten die vutrisiran kregen en van wie de TTR-concentratie in serum weer $\geq 80\%$ is ten opzichte van baseline of die de follow-upperiode hebben afgerond, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet, stoppen met verdere follow-up en stoppen met de inname van vitamine A; alle patiënten worden gedurende minimaal 3 maanden gevolgd.

- Voor iedere patiënt die begint met een TTR-verlagende behandeling als onderdeel van de klinische zorg en die minimaal 3 maanden veiligheidsfollow-up heeft afgerond, wordt de verdere follow-up gestaakt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Vutrisiran is een subcutaan (s.c.) toegediende aan N-acetylgalactosamine (GalNAc)-geconjugeerde kort interfererende RNA (siRNA) gericht tegen in de lever tot expressie gebrachte messenger-RNA (mRNA) van transthyretine (TTR). Het onderzoeksmiddel (vutrisiran of placebo) wordt toegediend met een voorgevulde spuit en een naald met veiligheidsmechanisme. De buitenkant van de cilinder van de voorgevulde spuit wordt zodanig afgeschermd dat de identiteit van het onderzoeksmiddel wordt verborgen. Vanaf dag 1 krijgen patiënten eenmaal per 3 maanden (q3M; om de 12 weken; ± 7 dagen) gedurende maximaal 36 maanden 25 mg vutrisiran of placebo toegediend als een s.c. injectie. Het onderzoeksmiddel wordt toegediend onder toezicht van de onderzoeker of een vertegenwoordiger. Referentiebehandeling, dosering en wijze van toediening Het controlemiddel voor dit onderzoek is een placebo (natriumchloride 0,9% w/v voor s.c. toediening). Dit wordt toegediend met hetzelfde doseringsinterval en -volume als het onderzoeksmiddel. Duur van de behandeling en onderzoeksdeelname De geplande duur van de behandeling voor elke patiënt is maximaal 36 maanden (ongeveer 3 jaar). De geschatte totale tijd in het onderzoek voor iedere patiënt is maximaal ongeveer 4 jaar, inclusief een keuringsperiode van maximaal 45 dagen, een DB-periode van maximaal 36 maanden en een

follow-upperiode van maximaal 1 jaar (18 maanden voor vrouwen die kinderen kunnen krijgen).

Inschatting van belasting en risico

Deze bijwerkingen komen vaak voor (kunnen optreden bij hooguit 1 op de 10 mensen):

- reacties op de injectieplaats;
 - gewrichtspijn (artralgie)
 - kortademigheid (dyspneu)
-
- Bloedafname: Bloedafnames kunnen pijn doen of een bloeditstorting geven. We nemen bij elk bezoek 3 - 40,7 ml bloed per keer bij de deelnemer af. Deze hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen. Ter vergelijking: bij de bloedbank wordt 500 ml bloed per keer afgenomen.
 - Echocardiogram (ECHO): Er wordt gel op de borst aangebracht (dit kan koud aanvoelen) om geluidsgolven die via een sonde die over de borst wordt bewogen naar het hart worden gestuurd, te helpen om als een *echo* terug naar de sonde te gaan. De geluidsgolven maken een opname van het hart. Mogelijk wordt er gevraagd om te bewegen of de adem in te houden om betere opnames te maken.
 - Elektrocardiogram (ECG): de deelnemer krijgt kleine plakkertjes op verschillende delen van het lichaam. Draden aangesloten op de plakkertjes sturen informatie over de elektrische activiteit terug naar een machine voor het vastleggen en meten. Er kan lichte huidirritatie ontstaan door de lijm die op de plakkertjes wordt gebruikt.

Reacties op de injectieinjectieplaats

Vutrisiran wordt onder uw huid (subcutaan) in uw buik, arm of dij gegeven en u kunt een reactie krijgen op de injectieplaats. Dit wordt een reactie op de plaats van injectie (RPI) genoemd. Het is mogelijk dat er zich bij u pijn, gevoeligheid, roodheid, zwellingen, jeuk, zweren, huidskleurveranderingen of andere reacties rond een injectieplaats ontwikkelen. Deze reacties verdwijnen meestal vanzelf. In het fase 1-onderzoek werden milde en voorbijgaande RPI's waargenomen bij 4 van de 60 (7%) gezonde vrijwilligers die vutrisiran kregen. In het fase 3-onderzoek werden RPI's gemeld bij 5 van de 122 (4,1%) patiënten die vutrisiran kregen en bij 5 van de 629 (0,8%) toegediende doses vutrisiran. Tijdens het onderzoek zal het onderzoekspersoneel de injectieplaats controleren op eventuele reacties. Als de deelnemer een reactie krijgt, kan een dermatoloog (huidarts) hem/haar onderzoeken. Dit onderzoek kan het nemen van foto's, het verzamelen van een huidmonster (biopsie) of andere laboratoriumonderzoeken omvatten. De foto's zullen, waar mogelijk, zo worden genomen dat onthulling van de identiteit wordt voorkomen. Misschien wil de opdrachtgever van het onderzoek het biopsiemonster laten beoordelen door een patholoog die gespecialiseerd is in huidreacties. Als de deelnemer akkoord gaat, kan de opdrachtgever extra testen uitvoeren op het bioptweefsel teneinde vutrisiran en de reacties op de injectieplaats beter te kunnen begrijpen.

Laag vitamine A-gehalte

Behandeling met vutrisiran verlaagt de vitamine A-waarden in het bloed.

Dalingen van vitamine A-waarden in het bloed zullen naar verwachting geen medische gevolgen hebben op basis van onderzoeken bij dieren en bij mensen (gezonde vrijwilligers en patiënten) die vergelijkbare siRNA-geneesmiddelen kregen die vitamine A verlaagden. De vitamine A-waarden worden tijdens het onderzoek aan de hand van bloedonderzoek gevolgd en, als voorzorgsmaatregel, wordt er gevraagd om tijdens de studie en tot 12-18 maanden na de laatste dosis onderzoeksmiddel een vitamine A-supplement in te nemen. De deelnemer moet de arts vertellen als hij/zij last krijgt van de ogen, zoals afname van het nachtzicht, droge ogen, slecht zicht, of wazig of troebel zicht, die verband kunnen houden met lage vitamine A-waarden.

Reproductieve gezondheid

Het is niet bekend of het gebruik van vutrisiran bij zwangere vrouwen ietsel kan veroorzaken aan een ongeborn kind. Gegevens uit dieronderzoeken zijn onvoldoende om het risico voor het ongeborn kind te kunnen vaststellen. Het is onbekend of borstvoeding tijdens het gebruik van vutrisiran het kind kan schaden.

Vitamine A is nodig voor de normale ontwikkeling van een ongeborn kind. Te hoge of te lage vitamine A-waarden kunnen de normale ontwikkeling van een ongeborn kind schaden. De effecten van door vutrisiran veroorzaakte afname van het TTR-eiwit en vitamine A in de moeder en de effecten van vitamine A-suppletie op een ongeborn kind zijn onbekend.

Zijn er risico*s bij gebruik van vutrisiran in combinatie met andere geneesmiddelen?

De bijwerkingen van het gebruik van vutrisiran in combinatie met andere geneesmiddelen zijn op dit moment niet bekend, maar vutrisiran kan bij gelijktijdig gebruik het werkingsniveau van andere geneesmiddelen die de deelnemer neemt, verhogen of verlagen. Het is erg belangrijk om de onderzoeker of zijn/haar onderzoekspersoneel te informeren over eventuele geneesmiddelen die de deelnemer gebruikt, eventuele dosisveranderingen voordat deze worden doorgevoerd, geneesmiddelen die de deelnemer in het verleden heeft gebruikt en geneesmiddelen die de deelnemer mogelijk tijdens het onderzoek begint te gebruiken, waaronder geneesmiddelen die zonder recept verkrijgbaar zijn. Geneesmiddelen die de deelnemer gebruikt en waarvan het niveau moet worden gevolgd, moeten mogelijk vaker worden gecontroleerd.

Contactpersonen

Publiek

Alnylam Pharmaceuticals, Inc.

Third Street 300
Cambridge 02142
US

Wetenschappelijk

Alnylam Pharmaceuticals, Inc.

Third Street 300
Cambridge 02142
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)

1. Leeftijd 18 (of leeftijd om wettelijk toestemming te geven volgens lokale regelgeving, afhankelijk van welke de oudste is) tot en met 85 jaar.
2. Gedocumenteerde diagnose van ATTR-amyloïdose met cardiomyopathie, geclassificeerd als ofwel hATTR-amyloïdose met cardiomyopathie ofwel wtATTR-amyloïdose met cardiomyopathie.
3. Medische geschiedenis van HF met ten minste één eerdere ziekenhuisopname voor HF (niet vanwege aritmie of een geleidingssysteemstoornis die wordt behandeld met een permanente pacemaker) OF klinisch bewijs van HF (met of zonder ziekenhuisopname) dat zich manifesteert door tekenen en symptomen van volume-overbelasting of verhoogde intracardiale druk (bijv. verhoogde jugulaire veneuze druk, kortademigheid of tekenen van longstuwung op een röntgenfoto of

via auscultatie, perifeer oedeem) waarvoor op dit moment behandeling met een diureticum nodig is.

4. De patiënt voldoet aan een van de volgende criteria: a. Tafamidis-naïef en niet actief van plan om te beginnen met de behandeling met tafamidis in de eerste 12 maanden na randomisatie (volgens exclusiecriteria nr. 7); of b. Patiënten die tafamidis gebruiken (let op: dit moet gebruik betreffen van commercieel tafamidis volgens de productinformatie en voor een goedgekeurde cardiomyopathie indicatie en dosis in het land waar het gebruikt wordt).
5. De patiënt is klinisch stabiel, zonder CV-gerelateerde ziekenhuisopnamen in de 6 weken voorafgaand aan randomisatie, zoals beoordeeld door de onderzoeker.
6. Screening NT-proBNP bij de keuring van >600 ng/l en <8500 ng/l; bij patiënten met een permanente of persisterende atriale fibrillatie, screening NT-proBNP >600 ng/L en <8500 ng/L.
7. Tijdens de keuring in staat ≥ 150 meter af te leggen tijdens de 6-MWT.
8. Een functionele status volgens Karnofsky van $\geq 60\%$.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Heeft bekende primaire amyloïdose (AL amyloidosis) of leptomeningeale amyloïdose
2. Hartfalen van NYHA-klasse IV of hartfalen van NYHA-klasse III EN ATTR-amyloïdose in ziektestadium 3 (gedefinieerd als NT-proBNP >3000 ng/l en eGFR <45 ml/min).
3. Heeft een polyneuropathie-invaliditeitsscore (polyneuropathy disability, PND) van IIIa, IIIb of IV (heeft een wandelstok nodig om te lopen vanwege polyneuropathie of is aan een rolstoel gekluisterd) tijdens het bezoek voor de keuring.
4. Heeft een van de volgende laboratoriumparameterbeoordelingen bij de keuring:
 - a. ASAT- of ALAT-niveaus van $>2.0 \times$ ULN,
 - b. Totaalbilirubine $>2.0 \times$ ULN. Patiënten met een verhoogde totaalbilirubine die secundair is aan gedocumenteerd syndroom van Gilbert komen wel in aanmerking als het totaalbilirubine $<2 \times$ ULN.
 - c. Internationale genormaliseerde ratio (INR) van $>1,5$ (tenzij patiënten een antistollingsbehandeling volgen, in dat geval worden ze uitgesloten als de INR $\geq 3,5$ is).
5. Heeft een eGFR van <30 ml/min/1,73 m² (aan de hand van de *modification of diet in renal disease* [MDRD]-formule).
6. Heeft een bekende infectie met het humaan immunodeficiëntievirus; of bewijs van een huidige of chronische infectie met het hepatitis C-virus of het hepatitis B-virus.
7. Tafamidis-naïeve patiënten (volgens inclusie criteria #4a) voor wie de onderzoeker actief van plan is of verwacht een behandeling met tafamidis te starten tijdens de keuring of de eerst volgende 12 maanden na randomisatie, met inachtneming van de klinische status, voorkeur van de patiënt en/of commerciële

beschikbaarheid van tafamidis.

8. Heeft eerder een TTR-verlagende behandeling gekregen (waaronder revusiran, patisiran of inotersen) of heeft meegedaan aan een gentherapieonderzoek naar hATTR-amyloïdose.

9. Gebruikt op dit moment diflunisal; indien dit middel eerder is gebruikt, moet er in ieder geval een uitwasperiode van 30 dagen zijn geweest voorafgaand aan toediening (dag 1).

10. Gebruikt op dit moment doxycycline of tauroursodeoxycholinezuur of ursodeoxycholzuur; indien een van deze middelen eerder is gebruikt, moet er in ieder geval een uitwasperiode van 30 dagen zijn geweest voorafgaand aan toediening (dag 1).

11. Niet bereid om een gelijktijdige behandeling met diflunisal, ursodeoxycholzuur/tauroursodeoxycholaat/doxycycline of TTR-verlagende middelen (bijv. patisiran, inotersen) te vermijden.

12. Huidige of toekomstige deelname in een ander onderzoek naar een experimenteel hulpmiddel of geneesmiddel, dat gepland staat tijdens dit onderzoek, of een experimenteel geneesmiddel of hulpmiddel hebben gekregen in de 30 dagen (of 5 halfwaardetijden van het onderzoeksmiddel, afhankelijk van welke langer is) voorafgaand aan toediening (dag 1). In het geval van experimentele geneesmiddelen om de TTR te stabiliseren is een uitwasperiode van 3 maanden nodig voorafgaand aan toediening (dag 1); dit geldt niet voor patiënten die op baseline tafamidis gebruiken (volgens inclusie criterium nr. 4).

13. Heeft behandeling nodig met non-dihydropyridine-calciumkanaalblokkers (bijv. verapamil, diltiazem) of is niet bereid gelijktijdige behandeling hiermee te vermijden.

14. Andere niet-TTR-cardiomyopathie, hypertensieve cardiomyopathie, cardiomyopathie vanwege kleplijden of cardiomyopathie vanwege ischemische hartziekte (bijv. eerder myocardinfarct met gedocumenteerde geschiedenis van hartenzymen en veranderingen op het ECG) waarvan de onderzoeker van mening is dat die significant bijdragen aan of de belangrijkste oorzaak zijn van het hartfalen van de patiënt.

15. Instabiel congestief hartfalen (CHF) (inclusief patiënten bij wie een aanpassing van bestaande diuretica of toevoeging van nieuwe diuretica nodig is ten tijde van de keuring met als doel CHF optimaal te behandelen).

16. Had acuut coronair syndroom of instabiele angina in de afgelopen 3 maanden.

17. Heeft een geschiedenis van aanhoudende ventriculaire tachycardie of afgebroken ventrikelfibrilleren.

18. Heeft een geschiedenis van atrioventriculaire nodale of sinoatriale nodale disfunctie waarvoor een pacemaker geïndiceerd is, maar niet wordt geplaatst.

19. Heeft aanhoudende verhoging van de systolische (*170 mmHg) of diastolische (*100 mmHg) bloeddruk waarvan de arts vindt dat die niet onder controle is.

20. Heeft onbehandelde hypo- of hyperthyroïdie.

21. Heeft een actieve infectie waarvoor systemische antivirale, antiparasitaire of antimicrobiële behandeling nodig is die niet is afgerond voorafgaand aan toediening (dag 1).

22. Eerdere of verwachte (tijdens de eerste 12 maanden na randomisatie)

transplantatie van het hart, de lever of een ander orgaan of implantatie van een linkerventrikelsteunhart.

23. Geschiedenis van meerdere geneesmiddelallergieën; of geschiedenis van een allergische reactie op een component van of hulpstof in het onderzoeksmiddel.

24. Geschiedenis van intolerantie voor s.c. injectie(s) of significante littekenvorming van de buik wat mogelijk een belemmering vormt voor de toediening van het onderzoeksmiddel of de beoordeling van lokale verdraagbaarheid.

25. Heeft andere medische aandoeningen of comorbiditeiten (bijv. maligniteit, neuropsychiatrische aandoening, enz.) die naar de mening van de onderzoeker de therapietrouw in het onderzoek of de interpretatie van gegevens zouden kunnen verstoren.

26. Niet bereid om tijdens de onderzoeksperiode de anticonceptievereisten na te leven, zoals beschreven in rubriek 5.6.1.

27. Vrouwelijke patiënt is zwanger, wil zwanger worden of geeft borstvoeding.

28. Niet bereid of niet in staat om tijdens het hele onderzoek de alcoholconsumptie te beperken.

29. Geschiedenis van alcoholmisbruik in de laatste 12 maanden voorafgaand aan de keuring, naar het oordeel van de onderzoeker.

30. Geschiedenis van drugsmisbruik in de afgelopen 5 jaar dat naar het oordeel van de onderzoeker de trouw aan de onderzoeksprocedures of follow-upbezoeken zou beïnvloeden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	09-11-2020

Aantal proefpersonen: 22
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-02-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-05-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-07-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-09-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-10-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-11-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-05-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-07-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-01-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-01-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-11-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-02-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-08-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-09-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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
CTIS	CTIS2024-518318-25-00
EudraCT	EUCTR2019-003153-28-NL
CCMO	NL71235.000.20