

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 2b-onderzoek in meerdere centra met herhaling van doses ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagzaamheid van HZN 825 bij proefpersonen met idiopathische pulmonale fibrose

Gepubliceerd: 19-01-2022 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509784-24-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Kernfase: De algemene doelstelling van de kernfase is om de werkzaamheid, veiligheid en verdraagzaamheid te onderzoeken van 2...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53568

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HZNP-HZN-825-303

Aandoening

- Luchtwegaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Idiopathische Pulmonale fibrose, verlittekende longen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Horizon Therapeutics Ireland DAC

Overige ondersteuning: Horizon Therapeutics Ireland DAC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: HZN-825, Idiopathische Pulmonale Fibrose (IPF), Longaandoening met onbekende oorzaak

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Kernfase:

Verandering in FVC (% van voorspelde waarde) t.o.v. de uitgangswaarde na 52 weken.

Verlengingsfase:

Het primaire eindpunt is de verandering in FVC % t.o.v. beide uitgangswaarden voorspeld in week 104.

Secundaire uitkomstmaten

Kernfase:

Belangrijkste secundair werkzaamheidseindpunt

Percentage proefpersonen met afname in voorspeld FVC % van $\geq 10\%$ ten opzichte van de uitgangswaarde in week 52.

Andere secundaire werkzaamheidseindpunten:

1. Verandering t.o.v. de uitgangswaarde in de 6MWT tot week 52.

2 - Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 2b-onderzoek in meer ... 3-05-2025

2. Verandering t.o.v. de uitgangswaarde in K-BILD-scores tot week 52.
3. Verandering t.o.v. de uitgangswaarde in L-IPF-scores tot week 52.
4. Verandering t.o.v. de uitgangswaarde in LCQ-scores tot week 52.
5. Tijd tot eerste ziekenhuisopname vanwege ademnood vanaf de uitgangswaarde tot week 52.
6. Tijd tot het eerste begin van het samengestelde eindpunt van PFS vanaf de uitgangswaarde tot week 52, waarbij progressie een daling van het voorspelde FVC-percentage $\geq 10\%$ of overlijden omvat.

Zie het onderzoeksprotocol voor verkennende en veiligheidseindpunten.

Verlengingsfase:

Veiligheids- en verdraagbaarheidseindpunten

- Incidentie van TEAE's en AESI (orthostatische hypotensie) in de verlengingsfase
- Gelijktijdig medicatiegebruik in de verlengingsfase
- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van het onderzoek in vitale functies in de verlengingsfase
- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van het onderzoek in 12-afleidingen-ecg in de verlengingsfase
- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van het onderzoek in laboratoriumtestresultaten voor veiligheid in de verlengingsfase

Zie het onderzoeksprotocol voor verkennende doelstellingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

IPF is een gevorderde en fatale longziekte met belangrijke morbiditeit en gemelde toenemende incidentie en prevalentie. Pirfenidon en nintedanib werden in 2014 door de FDA goedgekeurd voor de behandeling van IPF op basis van positieve resultaten in fase 3-onderzoeken, en beide van deze antifibrotische geneesmiddelen worden voorwaardelijk aanbevolen in de richtlijn voor de klinische praktijk van ATS/ERS/JRS/ALAT 2015 [Raghu et al., 2015]. Hoewel het een verbetering is ten opzichte van eerder voorgestelde behandelingen, biedt hun vermogen om progressie van longfibrose te verminderen maar niet volledig te stoppen of de longfunctie na verloop van tijd te verbeteren, een kans op nieuwe of toe te voegen farmacologische middelen. Pirfenidon moet 3 keer per dag met voedsel worden ingenomen in een streefdosis die over het algemeen gedurende 14 dagen wordt bereikt [Lancaster et al., 2017]. De aanbevolen dosering van nintedanib omvat tweemaal daags dosering met voedsel. In gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken waren gastro-intestinale bijwerkingen die optraden bij $\geq 10\%$ van de behandelde proefpersonen, en die tijdelijke dosisverlagingen of stopzettingen voor pirfenidon en nintedanib kunnen vereisen, onder meer diarree, misselijkheid, buikpijn en braken [ESBRIET complete voorschrijfinformatie; OFEV complete voorschrijfinformatie]. Hoewel er in het afgelopen decennium aanzienlijke vooruitgang is geboekt bij farmacologische behandeling, blijft er een substantiële on vervulde klinische behoefte aan behandelingsregimes met verbeterde werkzaamheid, verdraagzaamheid en doseringsgemak voor patiënten met IPF.

HZN-825 wordt onderzocht als een nieuwe behandeling voor IPF omdat het selectief LPAR1 antagoneert, waarvan is aangetoond dat het verband houdt met huid-, long-, hart-, peritoneale en tubulo-interstitiële fibrose en een potentiële nieuwe behandeling vormt voor fibrotische ziekten, waaronder IPF.

Dit onderzoek is opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van HZN-825 te beoordelen bij proefpersonen met IPF. Het onderzoek zal worden uitgevoerd in 2 delen, deel 1 (kernfase) en deel 2 (verlengingsfase). In de kernfase van het onderzoek krijgen proefpersonen tijdens de dubbelblinde behandelingsperiode van 52 weken HZN-825 300 mg QD, HZN-825 300 mg BID of placebo. Proefpersonen die de dubbelblinde behandelingsperiode (week 52) in de kernfase voltooien, komen mogelijk in aanmerking voor de verlengingsfase en krijgen dan gedurende 52 weken (tot week 104) open-label HZN-825 300 mg BID. Door deze verlengingsfase kunnen proefpersonen maximaal 24 maanden behandeling met HZN-825 krijgen, en wordt de blootstellingsduur van proefpersonen aan placebo beperkt. Het onderzoek is opgezet met de verlengingsfase om onderzoek van de veiligheid en

verdraagbaarheid van HZN-825 mogelijk te maken op lange termijn, de duurzaamheid van de respons en/of verbeterde respons bij proefpersonen die HZN-825 in de kernfase kregen te kunnen beoordelen en de werkzaamheid bij proefpersonen die placebo kregen in de kernfase te kunnen evalueren.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509784-24-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Kernfase:

De algemene doelstelling van de kernfase is om de werkzaamheid, veiligheid en verdraagzaamheid te onderzoeken van 2 doseringsschema's van HZN-825, een selectieve antagonist van lysofosfatidinezurreceptor-1 (LPAR1), eenmaal daags (QD) of tweemaal daags (BID) toegediend gedurende 52 weken bij de behandeling van proefpersonen met idiopathische pulmonale fibrose (IPF).

Primaire doelstelling:

De primaire doelstelling is om de werkzaamheid aan te tonen van 2 doseringsschema's van HZN-825 versus placebo bij proefpersonen met IPF, zoals bepaald door een vergelijking van de verandering in voorspelde waarde van geforceerde vitale capaciteit (FVC) % na 52 weken behandeling.

Secundaire doelstellingen:

1. Beoordelen van het effect van 2 doseringsschema's van HZN-825 versus placebo op het percentage proefpersonen met een daling in het voorspelde FVC % van $\geq 10\%$ ten opzichte van de uitgangswaarde na 52 weken behandeling.
2. Beoordelen van het effect van 2 doseringsschema's van HZN-825 versus placebo volgens de veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde in de 6 minuten looptest (6MWT) na 52 weken behandeling.
3. Beoordelen van het effect van 2 doseringsschema's van HZN-825 versus placebo volgens de King's korte vragenlijst voor interstitiële longziekte (King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire [K-BILD]) na 52 weken behandeling.
4. Beoordelen van het effect van 2 doseringsschema's van HZN-825 versus placebo volgens de Leven met IPF (L-IPF) na 52 weken behandeling.
5. Beoordelen van het effect van 2 doseringsschema's van HZN-825 versus placebo volgens de Leicester hoest-vragenlijst (Leicester Cough Questionnaire, LCQ) na 52 weken behandeling.
6. Beoordelen van het effect van 2 doseringsschema's van HZN-825 versus placebo op het percentage ziekenhuisopname als gevolg van ademnood tot 52 weken behandeling.
7. Beoordelen van het effect van 2 doseringsschema's van HZN-825 versus placebo op het samengestelde eindpunt van progressievrije overleving (PFS), waarbij progressie een daling van het voorspelde FVC-percentage $\geq 10\%$ ten opzichte van de uitgangswaarde omvat of overlijden gedurende 52 weken behandeling.
8. Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van HZN-825, inclusief maar niet beperkt tot bijwerkingen (AE's), ernstige bijwerkingen (SAE's) en

bijwerkingen van speciaal belang (AESI).

9. Beoordeling van de PK van HZN-825.

Zie het onderzoeksprotocol voor verkennende doelstellingen:

Verlengingsfase:

De doelstelling van de verlengingsfase in het algemeen is het onderzoeken van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van HZN-825, een selectieve antagonist van LPAR1, toegediend in een dosis van 300 mg BID aan proefpersonen met IPF in een OLE van 52 weken na voltooiing van de kernfase van het onderzoek. De dosis voor de verlengingsfase kan worden gewijzigd op basis van de resultaten uit de kernfase.

Voor de verlengingsfase zijn twee soorten uitgangswaarden gedefinieerd:

- De OLE-uitgangswaarde, gedefinieerd als de laatste meting vóór de eerste dosis HZN-825 in de verlengingsfase.
- De HZN-825-uitgangswaarde, gedefinieerd als de laatste meting vóór de eerste dosis HZN-825 in de kernfase of de verlengingsfase. Voor proefpersonen die placebo kregen in de kernfase, is de OLE-uitgangswaarde dezelfde als de HZN-825-uitgangswaarde.

Primaire doelstelling:

De primaire werkzaamheidsdoelstelling is het beoordelen van de werkzaamheid van HZN 825 bij proefpersonen met IPF na 52 weken open-label behandeling.

Veiligheidsdoelstelling:

De veiligheidsdoelstelling is het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van een 52 weken durende open-label behandeling met HZN 825 op basis van:

- Beoordeling van TEAE's
- Gelijktijdig medicatiegebruik
- Vitale functies
- 12-afleidingen elektrocardiogram (ecg)
- Klinische laboratoriumresultaten voor veiligheid

Zie het onderzoeksprotocol voor verkennende doelstellingen.

Onderzoekopzet

HZNP-HZN-825-303 (HARBOR) wordt uitgevoerd in ongeveer 85 onderzoekscentra in Noord-Amerika, Europa, Zuid-Amerika, Afrika, Azië (waaronder Japan) en Australië. Het onderzoek bestaat uit 2 delen: deel 1 (kernfase) is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met herhaaldoses in meerdere centra om de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van HZN-825 te evalueren bij proefpersonen met IPF. Deel 2 (verlengingsfase) is een optioneel, open-label verlengingsonderzoek van de kernfase met herhaaldoses in meerdere centra.

Opzet van de kernfase van het onderzoek

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 2b-onderzoek in meerdere centra met herhaling van doses ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagzaamheid van HZN-825 bij proefpersonen met IPF.

Proefpersonen worden gescreend binnen 8 weken voorafgaand aan het uitgangswaardebezoek (dag 1). Ongeveer 135 proefpersonen die voldoen aan de geschiktheidscriteria voor het onderzoek worden op dag 1 gerandomiseerd in een verhouding van 1:1:1 naar HZN-825 300 mg QD, HZN-825 300 mg BID of placebo gedurende 52 weken met behulp van de volgende 2 stratificatiefactoren:

1. Gelijktijdig gebruik van goedgekeurde IPF-behandeling (d.w.z. nintedanib of pirfenidon): ja of nee
2. FVC % voorspeld bij aanvang: $\geq 70\%$ of $< 70\%$

De kernfase omvat een screeningsperiode van maximaal 8 weken en een dubbelblinde behandelingsperiode van 52 weken. Proefpersonen nemen hun eerste dosis onderzoeksmiddel in het ziekenhuis in op dag 1 (week 0) en nemen deel aan onderzoeksbezoeken in week 4 en daarna om de 6 weken tot week 52. Proefpersonen die de dubbelblinde behandelingsperiode van 52 weken voltooien, komen in aanmerking voor insluiting in de verlengingsfase van het onderzoek. Als de proefpersoon niet meedoet met de verlengingsfase, zal een opvolgingsbezoek voor veiligheid plaatsvinden 4 weken na de laatste dosis onderzoeksmiddel.

Als een proefpersoon voortijdig stopt met het onderzoeksmiddel, wordt hem/haar gevraagd om in het onderzoek te blijven, door deel te nemen aan de geplande onderzoeksbezoeken t/m week 52. Als een proefpersoon voortijdig stopt met het onderzoeksmiddel en niet wil doorgaan met het onderzoek, wordt hij/zij gevraagd terug te komen voor een bezoek aan het ziekenhuis en de beoordelingen van week 52 te ondergaan.

Opzet van de verlengingsfase van het onderzoek

De verlengingsfase van het onderzoek is een optionele, open-label verlenging van de kernfase met herhaaldoses in verschillende centra. Proefpersonen die de dubbelblinde behandelingsperiode (week 52) in de kernfase voltooien, komen mogelijk in aanmerking om deze verlengingsfase van 52 weken in te gaan. Proefpersonen die de verlengingsfase ingaan, voltooien het bezoek in week 52, dat wordt beschouwd als dag 1 van de verlengingsfase. Deze proefpersonen krijgen hun eerste dosis open-label HZN-825 van de verlengingsfase in het ziekenhuis en keren terug naar het ziekenhuis voor onderzoeksbezoeken in week 56, 62 en 68, en vervolgens elke 12 weken tot en met week 104. De procedures van het bezoek in week 52 dienen als uitgangswaarden voor de verlengingsfase. Proefpersonen keren terug naar het ziekenhuis voor een veiligheidsopvolgingsbezoek 4 weken na de laatste dosis HZN 825.

Als een proefpersoon HZN-825 voortijdig stopzet, zal hem/haar worden gevraagd om in het onderzoek te blijven en deel te nemen aan de geplande onderzoeksbezoeken tot en met week 104. Als een proefpersoon HZN-825 voortijdig stopzet en het onderzoek niet wil voortzetten, zal hem/haar worden gevraagd

naar het ziekenhuis terug te komen voor een bezoek en de beoordelingen van week 104 te ondergaan.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Kernfase: Proefpersonen zullen oraal 2 tabletten onderzoeksmiddel innemen, >s ochtends en >s avonds bij een maaltijd. • HZN-825 300 mg QD schema: 2 HZN-825 tabletten 's ochtends en 2 placebotabletten 's avonds • HZN-825 300 mg BID schema: 2 HZN-825 tabletten 's ochtends en 2 HZN-825 tabletten 's avonds • Placeboschema: 2 placebotabletten >s ochtends en 2 placebotabletten >s avonds. Verlengingsfase: Voor alle proefpersonen is het dosisschema HZN-825 300 mg BID. Proefpersonen nemen 2 HZN-825-tabletten van 150 mg >s ochtends en >s avonds via de mond bij een maaltijd in. De dosis voor de verlengingsfase kan op basis van de resultaten uit de kernfase worden gewijzigd.

Inschatting van belasting en risico

HZN-825 is een nieuwe therapeutische stof die wordt ontwikkeld voor de behandeling van fibrotische ziekten, waaronder SSc. De ontstekingsremmende en antifibrotische eigenschappen van LPAR1-antagonisme zijn aangetoond in zowel diermodellen als in een klinische fase 2a-studie. Positieve veranderingen in mRSS-, HAQ-DI- en LPAR1-routegenen zijn gedetecteerd in de voltooide fase 2a-studie bij diffuse cutane SSc. Resultaten van onderzoeken tot nu toe ondersteunen de veiligheid en potentiële werkzaamheid van 300 mg BID gedurende maximaal 24 weken behandeling. De blootstellings-, PK- en veiligheidsprofielen van HZN-825 waren vergelijkbaar in alle afgesloten onderzoeken.

Op basis van de tot nu toe beschikbare cumulatieve veiligheidsgegevens met betrekking tot HZN-825 worden orthostatische hypotensie, geneesmiddeleninteracties, embryo-foetale toxiciteit en levertoxiciteit beschouwd als belangrijke potentiële risico's. Bij gezonde proefpersonen in fase 1-onderzoeken werden geen ernstige bijwerkingen of SAE's gemeld. TEAE's van orthostatische hypotensie, positionele duizeligheid, winderigheid en buikpijn kwamen iets vaker voor bij met HZN-825 behandelde proefpersonen dan bij met placebo behandelde proefpersonen. Orthostatische hypotensie werd voornamelijk waargenomen bij gezonde proefpersonen en was doorgaans minder uitgesproken bij proefpersonen met diffuse cutane SSc die werden behandeld met HZN-825. Het potentiële veiligheidsrisico van HZN-825 als gevolg van interacties met andere geneesmiddelen wordt als laag beschouwd, aangezien medicijnen die mogelijk interacties met HZN-825 kunnen hebben in dit protocol beperkt zijn (deel 9.4.9).

Deelnemers met IPF die HZN-825 krijgen, kunnen baat hebben bij LPAR1-antagonisme door vertraging van de achteruitgang van de longfunctie als gevolg van progressieve fibrotische ziekte. Proefpersonen in het onderzoek hebben ook baat bij het gratis ontvangen van onderzoeksgelateerde medische beoordelingen, beeldvorming en laboratoriumtesten.

AESI's worden als controleerbaar beschouwd. Rekening houdend met beperkende maatregelen om het risico voor proefpersonen in dit onderzoek te minimaliseren, zijn de potentiële risico's die zijn geïdentificeerd in verband met de behandeling met HZN-825 en het onderzoek als geheel gerechtvaardigd door de verwachte voordelen die patiënten met IPF kunnen worden geboden.

Aanvullende informatie met betrekking tot de voordelen en risico's van HZN-825 staan vermeld in de actuele Investigator's Brochure, deel 6.2 en 1.2.

Contactpersonen

Publiek

Horizon Therapeutics Ireland DAC

St. Stephen's Green 70
Dublin 2 D02E2X4
IE

Wetenschappelijk

Horizon Therapeutics Ireland DAC

St. Stephen's Green 70
Dublin 2 D02E2X4
IE

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)

Kernfase:

1. Schriftelijke geïnformeerde toestemming.
2. Man of vrouw van ≥ 18 bij de screening.
3. Huidige diagnose van IPF, zoals gedefinieerd door de richtlijnen van de American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)/Japanese Respiratory Society (JRS)/Latin American Thoracic Society (ALAT) [Raghu et al., 2022] en bepaald door centrale beoordeling; de datum van de eerste diagnose van IPF moet ≤ 7 jaar vóór de screening zijn.
4. Geen recente wijzigingen of geplande wijzigingen in de dosis of het schema voor IPF-behandeling, gedefinieerd als:
 - Het ontvangen van een stabiele dosis goedgekeurde IPF-behandeling (d.w.z. nintedanib or pirfenidon) gedurende minimaal 3 maanden vóór dag 1 en geen plannen om het achtergrondschema te wijzigen tijdens de onderzoeksdeelname; of
 - Het niet ontvangen van goedgekeurde IPF-behandeling bij de screening (d.w.z. naïef voor goedgekeurde IPF-behandeling of eerder gestopt met een goedgekeurde IPF-behandeling ten minste 4 weken vóór dag 1 of, geneesmiddelspecifiek, 5 halfwaardetijden indien langer dan 4 weken) en geen plannen tot het opnieuw opstarten van een behandeling tijdens de onderzoeksdeelname;
 - Proefpersonen die enige bijkomende stof voor de behandeling van IPF krijgen, moeten deze innemen volgens een stabiel schema gedurende ten minste 3 maanden vóór dag 1, zonder plannen om het behandelingsschema te wijzigen gedurende de onderzoeksdeelname. Eventueel eerder stopgezette behandelingen voor IPF moeten zijn stopgezet ten minste 4 weken vóór dag 1 of 5 halfwaardetijden moeten zijn verstreken voor die specifieke behandeling, wat langer is, en er mogen geen plannen zijn om de behandeling opnieuw op te starten gedurende de onderzoeksdeelname.
5. HRCT van de long, historisch uitgevoerd binnen 6 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek en volgens de minimale vereisten voor IPF-diagnose door centrale beoordeling op basis van HRCT van de proefpersoon. Als er geen evalueerbare HRCT beschikbaar is binnen 6 maanden voorafgaand aan de screening, wordt er bij de screening een HRCT uitgevoerd om de geschiktheid te bepalen, volgens dezelfde vereisten als de historische HRCT. De HRCT moet gebruikelijke interstitiële pneumonie (usual interstitial pneumonia, UIP) of een patroon van waarschijnlijke UIP aantonen op basis van centrale interpretatiebeoordeling. Histopathologie in combinatie met HRCT-resultaten die diagnose van IPF of waarschijnlijke IPF ondersteunen volgens Raghu et al., 2022, kunnen worden ingediend om de potentiële geschiktheid van deelnemers te ondersteunen.
6. HRCT toont $\geq 10\%$ tot $< 50\%$ parenchymale fibrose (reticulatie) en de mate van fibrotische veranderingen is groter dan de mate van emfyseem op de meest recente HRCT-scan (bepaald door centrale beoordelaar).
7. Voldoet aan alle volgende criteria tijdens de screeningsperiode, zoals bepaald door centrale beoordeling:
 - a. voorspeld FVC $\geq 45\%$ van normaal

- b. geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV1)/FVC $\geq 0,7$
- c. DLCO gecorrigeerd voor hemoglobine is voorspeld $\geq 25\%$ en $\leq 90\%$ van normaal
- 8. Geschatte minimale levensverwachting van ≥ 30 maanden voor niet-IPF-gerelateerde ziekte, naar het oordeel van de onderzoeker.
- 9. Vaccinaties zijn up-to-date naar goeddunken van de onderzoeker, gezien leeftijd, comorbiditeiten en lokale beschikbaarheid voorafgaand aan toediening van het onderzoeksmiddel.
- 10. Bereid en in staat zijn om zich te houden aan het voorgeschreven behandelingsprotocol en de beoordelingen gedurende de duur van het onderzoek.

Verlengingsfase:

- 1. Schriftelijke geïnformeerde toestemming.
- 2. Voltooiing van de dubbelblinde behandelingsperiode (week 52) van de kernfase van het onderzoek; deelnemers bij wie het onderzoeksmiddel tijdens de kernfase van het onderzoek voortijdig is stopgezet om andere redenen dan veiligheid of verdraagbaarheid kunnen naar goeddunken van de onderzoeker worden opgenomen nadat ze hun geplande bezoeken, waaronder de beoordelingen in week 52, hebben afgelegd.
- 3. Bereid en in staat zijn om het voorgeschreven behandelingsprotocol te volgen en de voorgeschreven evaluaties uit te voeren gedurende de verlengingsfase van het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Kernfase:

- 1. Een van de volgende cardiovasculaire aandoeningen:
 - a. ongecontroleerde, ernstige hypertensie ($\geq 160/100$ mmHg), binnen 6 maanden vóór de screening
 - b. myocardinfarct binnen 6 maanden vóór de screening
 - c. instabiele cardiale angina pectoris binnen 6 maanden vóór de screening
- 2. Interstitiële longziekte (ILD) geassocieerd met bekende primaire ziekten (bijv. sarcoïdose, amyloïdose en coronavirusziekte 2019 [COVID-19]), bindweefselaandoeningen (bijv. reumatoïde artritis, systemische lupus erythematoses, ziekte van Sjögren, dermatomyositis, sclerodermie), blootstellingen (bijv. bestraling, silica, asbest en kolenstof) of geneesmiddelen (bijv. amiodaron).
- 3. Bekende actieve bacteriële, virale, schimmel-, mycobacteriële of andere infecties, waaronder tuberculose of atypische mycobacteriële ziekten (schimmelinfecties van nagelbedden zijn toegestaan). Als de proefpersoon enige acute infectie met COVID-19 had, moeten er 3 maanden zijn verstreken in geval van een eerdere infectie.

4. Klinisch belangrijke pulmonale hypertensie waarvoor chronische medische behandeling nodig is.

5. Gebruik van een van de volgende behandelingen binnen 4 weken voorafgaand aan de screening, tijdens de screeningsperiode of gepland tijdens het onderzoek: prednison in een stabiele dosis > 10 mg/dag of equivalent of cyclosporine. Prednison ≤ 10 mg/dag (of gelijkwaardige dosering glucocorticoïden) is toegestaan. Wijziging in het schema of de dosis van een immunosuppressivum tijdens de screeningsperiode tot en met het einde van deelname aan het onderzoek vereist overleg met en goedkeuring van de medische monitor van het onderzoek. Zie deel 9.4.9 voor alle details. Het vermijden van het gebruik van de genoemde verboden behandelingen mag niet worden beschouwd als absoluut en dient door de behandelende arts te worden geïndiceerd. Een standaardbehandeling mag bij proefpersonen niet worden stopgezet wanneer deze voor de klinische behandeling van de proefpersoon als noodzakelijk wordt beschouwd om te beantwoorden aan de geschiktheidsvereisten voor het onderzoek.

6. Gebruik van rifampicine binnen 2 weken voorafgaand aan dag 1 of gepland tijdens het onderzoek.

7. Maligne aandoening in de afgelopen 5 jaar (behalve succesvol behandeld basaal-/plaveiselcelcarcinoom van de huid of baarmoederhalskanker in situ).

8. Vrouwen van vruchtbare leeftijd (WOCBP) of mannelijke proefpersonen die niet akkoord gaan met het gebruik van zeer effectieve anticonceptiemethode(n) gedurende het hele onderzoek en tot 4 weken na de laatste dosis onderzoeksmiddel. Vrouwen moeten zich gedurende 4 weken na de laatste dosis onderzoeksmiddel onthouden van ei-/eiceldonatie en mannen van spermadonatie gedurende 3 maanden na de laatste dosis onderzoeksmiddel. Vrouwen worden als vruchtbaar beschouwd als ze niet postmenopauzaal en niet chirurgisch steriel zijn (gedocumenteerde bilaterale salpingectomie, bilaterale oöforectomie of hysterectomie). Een postmenopauzale status wordt gedefinieerd als geen menstruatie gedurende 12 maanden zonder alternatieve medische oorzaak. Een hoog follikelstimulerend hormoon (FSH)-niveau in het postmenopauzale bereik kan worden gebruikt om een postmenopauzale toestand te bevestigen bij vrouwen die geen hormonale anticonceptie of hormonale vervangingstherapie gebruiken. Bij afwezigheid van 12 maanden amenorroe is een enkele FSH-meting echter onvoldoende. Vruchtbare mannelijke proefpersonen moeten een condoom gebruiken tijdens het gehele onderzoek en gedurende 4 weken na de laatste dosis onderzoeksmiddel. Een man wordt na de puberteit als vruchtbaar beschouwd, tenzij permanent steriel door bilaterale orchidectomie.

9. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven en vrouwen die van plan zijn om zwanger te worden of borstvoeding te geven tijdens het onderzoek en binnen 4 weken na de laatste dosis onderzoeksmiddel.

10. Huidig drugs- of alcoholmisbruik of een voorgeschiedenis van ofwel in de

afgelopen 2 jaar, naar het oordeel van de onderzoeker of zoals gemeld door de proefpersoon.

11. Eerdere inschrijving in dit onderzoek of deelname aan een eerder klinisch onderzoek naar HZN-825 of SAR100842.

12. Bekende voorgeschiedenis van een positieve test op het humaan immunodeficiëntievirus (hiv). Hiv-tests zijn optioneel op basis van het oordeel van de onderzoeker, de procedures van de instelling of lokale richtlijnen voor het uitsluiten van vermoedelijke hiv of een potentieel positief hiv-testresultaat. De toestemming van de proefpersoon is noodzakelijk vóór een hiv-test kan worden uitgevoerd.

13. Actieve hepatitis (één van de volgende bij de screening):

Hepatitis B:

- positief hepatitis B oppervlakte-antigeen (HBsAg)
- positief anti-hepatitis B-kernantilichaam (anti-HBcAb) en een positieve test op hepatitis B-oppervlakte-antilichaam (HBsAb) en aanwezigheid van hepatitis B-virus DNA
- positief HBcAb en een negatieve test op HBsAb en aanwezigheid van hepatitis B-virus DNA

Hepatitis C:

- positief anti hepatitis C-virus (anti-HCV) en positief HCV-RNA).

14. Huidige leveraandoeningen door alcoholgebruik, primaire biliaire cirrose of primaire scleroserende cholangitis.

15. Eerdere orgaantransplantatie (waaronder allogene en autologe mergtransplantatie).

16. Internationale genormaliseerde ratio > 2 , verlengde protrombinetijd $> 1,5 \times$ de bovengrens van normaal (ULN) of partiële tromboplastinetijd $> 1,5 \times$ ULN bij de screening.

17. Alanine-aminotransferase of aspartaat-aminotransferase $> 2,0 \times$ ULN.

18. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml/min/1,73 m² bij screening.

19. Totaal bilirubine $> 1,5 \times$ ULN. Proefpersonen met een gedocumenteerde diagnose van het syndroom van Gilbert kunnen meedoen aan het onderzoek als hun totale bilirubine $\leq 3,0$ mg/dl is.

20. Matige (Child-Pugh B) tot ernstige (Child-Pugh C) leverfunctiestoornis volgens het Child-Pugh-scoresysteem.

21. Elke bevestigde afwijkende laboratoriumwaarde van graad 3 of hoger.

22. Een afwijkende laboratoriumwaarde bij de screening die, naar het oordeel van de onderzoeker, de deelname van de proefpersoon aan het onderzoek zou uitsluiten.

23. Blootstelling aan een experimenteel geneesmiddel of experimenteel vaccin binnen 30 dagen, 5 halfwaardetijden van het testmiddel of tweemaal de duur van het biologische effect van het onderzochte middel, afhankelijk van wat het langste is, voorafgaand aan dag 1.

24. Elke andere aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, deelname aan het onderzoek zou uitsluiten.

Verlengingsfase:

1. Verwacht gebruik van een ander onderzoeksmiddel voor een aandoening in de loop van het onderzoek.

2. Nieuwe diagnose van een kwaadaardige aandoening na insluiting in het HZNP-HZN-825-303-onderzoek (behalve succesvol behandeld basaal-/plaveiselcelcarcinoom van de huid of baarmoederhalskanker in situ).

3. Geschatte minimale levensverwachting van ≤ 18 maanden, naar het oordeel van de onderzoeker.

4. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen of mannelijke proefpersonen die niet akkoord gaan met het gebruik van zeer effectieve anticonceptiemethode(n) tijdens de gehele verlengingsfase en gedurende 4 weken na de laatste dosis HZN-825. Vrouwen mogen gedurende 4 weken na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel geen eicellen doneren en mannen mogen gedurende 3 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel geen sperma doneren. Vrouwen worden geacht kinderen te kunnen krijgen als ze niet postmenopauzaal zijn en niet chirurgisch steriel zijn (gedocumenteerde bilaterale salpingectomie, bilaterale ovariëctomie of hysterectomie). Postmenopauzale status wordt gedefinieerd als geen menstruatie gedurende 12 maanden zonder alternatieve medische oorzaak. Een hoog FSH-gehalte binnen het postmenopauzale bereik kan worden gebruikt om de postmenopauzale status te bevestigen bij vrouwen die geen hormonale anticonceptie of hormoonsuppletie therapie gebruiken. Bij afwezigheid van 12 maanden amenorroe is ee

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-09-2022
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	HZN-825
Generieke naam:	HZN-825

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	NCT05032066
CTIS	CTIS2023-509784-24-00
EudraCT	EUCTR2021-001253-32-NL
CCMO	NL79812.028.22