

IMPAHCT-FUL: Een langetermijn, multicenter veiligheidsonderzoek van AV-101 bij proefpersonen met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) die onderzoek AV-101-002 hebben voltooid

Gepubliceerd: 17-11-2022 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

Het doel van de studie is om de veiligheid en verdraagbaarheid van AV-101 op lange termijn vast te stellen. De langetermijneffecten van AV-101 metingen op werkzaamheid zullen ook worden beoordeeld.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53603

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IMPAHCT-FUL

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

pulmonale arteriële hypertensie

Aandoening

Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Aerovate Therapeutics, Inc
Overige ondersteuning: Aerovate Therapeutics Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AV-101 (imatinib), pulmonale arteriële hypertensie (PAH)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid en verdraagbaarheid van AV-101

Andere vooraf gespecificeerde uitkomstmaten:

- Verandering van baseline in de 6MWD (Tijdsbestek: Baseline, tot voltooiing van de studie)
- Verandering vanaf baseline in NT-proBNP (Tijdsbestek: Baseline, tot voltooiing van het onderzoek)
- Verandering vanaf baseline in Transthoracale Echo-parameters van de rechterventrikelfunctie (RV) (Tijdsbestek: Baseline, tot studie voltooiing)
- Tijd tot klinische verslechtering van gebeurtenissen (Tijdsbestek: tot voltooiing van de studie)

Secundaire uitkomstmaten

n.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Gegevens uit het REVEAL-register tonen aan dat patiënten met PAH, vanaf het moment van diagnostische rechterhartkatheterisatie en zelfs na behandeling, een 1-, 3-, 5- en 7-jaarsoverleving hadden van 85%, 68%, 57%, en 49%, respectievelijk (McGoon en Miller, 2012). Dit weerspiegelt de ernstige aard van de ziekte en de behoefte aan alternatieve PAH-behandelingen met nieuwe werkingsmechanismen die direct gericht zijn op de proliferatieve aard van de vasculopathie, met als uiteindelijk doel de progressie van de ziekte te stoppen of om te keren.

Klinische werkzaamheid van oraal imatinibmesylaat bij de behandeling van PAH werd waargenomen bij functionele klasse II-IV-patiënten in de fase 3 IMPRES-studie, waarin het primaire eindpunt, zes minuten loopafstand (6MWD), evenals secundaire eindpunten voor het meten van pulmonale vaatweerstand (PVR), gemiddelde pulmonale arteriële druk (mPAP), hartminuutvolume (CO) en N-Terminal Prohormone-B Natriuretic Peptide (NT-proBNP) allemaal statistisch significante en therapeutisch relevante verbeteringen lieten zien bovenop de maximale zorgstandaard (Hoepfer et al., 2013). Orale imatinib werd echter niet goed verdragen en de verdere klinische ontwikkeling werd stopgezet.

Bij therapeutische concentraties is imatinib een remmer van de Abelson murine leukemie virale oncogen homolog (ABL), Colony Stimulating Factor 1 Receptor (CSF1R), KIT Proto-Oncogene Receptor Tyrosine Kinase (cKIT), Discoidin Domain Receptor (DDR), lymfocyt-specifiek Eiwittytrosinekinase (LCK) en van bloedplaatjes afgeleide groeifactorreceptor (PDGFR) kinasen (Davis et al., 2011). Signalering via elk van deze kinasen is betrokken bij histopathologische hermodellering in PAH, waaronder PDGFR-gemedieerde proliferatie en apoptotische resistentie van vasculaire gladde spieren en endotheelcellen, KIT-expressie direct in het vaatstelsel en de invloed ervan op voorlopercellen, fibrotische signalering en herstel gemedieerd door DDR en ABL, evenals immuundysregulatie via LCK, CSF1R en KIT (Schermyly et al., 2005; Montani 2011; Rojo et al., 2019; Leitinger et al., 2014; en Rossy et al., 2012). Vanwege de antiproliferatieve effecten heeft imatinib het potentieel om een **ziektomodificerende therapie voor PAH te zijn.

Gezien de aangetoonde klinische werkzaamheid van orale imatinib bij PAH, ontwikkelt Aerovate een droog poeder geïnhaleerde imatinib, AV-101, om de afgifte van imatinib aan het zieke orgaan, de longen, te richten. Geïnhaleerde toediening van AV-101 zal naar verwachting een snelle lokale blootstelling van ademhalingsweefsel aan imatinib opleveren met een lagere dosis en lagere systemische blootstelling in vergelijking met Gleevec® orale tabletten. Aerovate verwacht dat toediening van AV-101 via inhalatie zal resulteren in een gunstiger baten/risicoprofiel dan waargenomen bij orale toediening van Gleevec.

Daarom krijgen proefpersonen die de 24-weekse placebogecontroleerde studie (AV-101-002) met succes hebben voltooid, de mogelijkheid om door te gaan naar deze langdurige verlengingsstudie (LTE).

Doel van het onderzoek

Het doel van de studie is om de veiligheid en verdraagbaarheid van AV-101 op lange termijn vast te stellen. De langetermijneffecten van AV-101 metingen op werkzaamheid zullen ook worden beoordeeld.

Onderzoeksopzet

Onderzoek AV-101-003 is een vervolgonderzoek op lange termijn (LTE) waarbij de rekrutering van proefpersonen wordt voortgezet naarmate het ouderonderzoek (AV-101-002) vordert van fase 2b naar fase 3. Proefpersonen die placebo kregen in fase 2b en het tussenliggende deel van de studie die zich inschrijven voor de LTE-studie, worden opnieuw gerandomiseerd naar een van de 3 actieve AV-101-doses totdat de optimale dosis is geselecteerd. Zodra de optimale dosis AV-101 is geselecteerd, zullen alle proefpersonen worden overgezet naar de optimale dosis terwijl ze doorgaan in de LTE, en proefpersonen die het tussenliggende deel of de ouderstudie fase 3 voltooien, zullen zich inschrijven voor de LTE-studie met de optimale dosis.

Proefpersonen die deelnemen aan het LTE-onderzoek zullen de eerste 24 weken nauwlettend worden gevolgd, aangezien degenen die overstappen van placebo voor de eerste keer AV-101 zullen krijgen. Studiebezoeken vinden om de 3 maanden plaats na afloop van de eerste periode van 24 weken. Onderzoekers en proefpersonen blijven geblindeerd voor de randomisatie in het ouderonderzoek totdat de optimale dosis is geselecteerd voor het fase 3-gedeelte in AV-101-002.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen worden door de onderzoeker gevolgd volgens de klinische praktijk, met formele (per protocol) beoordelingen uitgevoerd bij de screening/baseline en bij andere ziekenhuis bezoeken volgens protocol. Studiebezoeken zullen plaatsvinden tijdens screening/baseline, week 1 (telefonisch), 4, 8 (telefonisch), 12, 16 (telefonisch), week 20 (telefonisch) en 24. Na het bezoek in week 24 komen de proefpersonen elke 12 weken terug naar de kliniek voor studiebeoordelingen. Na het bezoek aan het einde van de behandeling (EOT) van de patiënt vindt er een telefonische follow-up van 4 weken plaats. Telefonisch contact in week 20 is alleen voor vrouwen die zwanger kunnen worden, aangezien het belangrijk is om de proefpersoon eraan te herinneren dat thuis een zwangerschapstest uitgevoerd moet worden. Als een proefpersoon zijn toestemming intrekt, moet hij zo snel mogelijk na de laatste dosis terugkomen voor een SEH-bezoek en moet hij 4 weken na het SEH-bezoek een Safety Follow-Up (FU)-bezoek ondergaan. De proefpersonen zullen vervolgens elke 24 weken na het veiligheidsvervolgbezoek telefonisch worden gecontacteerd

voor de vitale status totdat het onderzoek is voltooid. Testproduct, dosis en wijze van toediening: Capsules met AV-101 ingebracht in een poederinhalator voor toediening in de longen van de proefpersonen door inhalatie. Proefpersonen die deelnemen aan het LTE-onderzoek uit de fase 2b en tussenliggende delen van AV-101-002: Capsulesterkte: 5 mg, 17,5 mg of 35 mg AV-101. Toegediende doses (2 capsules): 10 mg, 35 mg of 70 mg AV-101, BID. Proefpersonen die deelnemen aan de LTE-studie uit het fase 3-deel van AV-101-002: optimale dosis AV-101, BID.

Inschatting van belasting en risico

De last en risico's bestaan voornamelijk uit extra tijdsbesteding en de proefpersoon kan tijdens het onderzoek last hebben van de metingen. Er werden geen ernstige bijwerkingen ervaren door gezonde vrijwilligers die AV-101 kregen toegediend in een fase 1-onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Aerovate Therapeutics, Inc

930 Winter Street, Suite M-500
Waltham 02451 MA
US

Wetenschappelijk

Aerovate Therapeutics, Inc

930 Winter Street, Suite M-500
Waltham 02451 MA
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. Proefpersonen die hebben ingestemd met deelname.
2. Proefpersonen die met succes de placebogecontroleerde studie AV-101-002 van 24 weken hebben voltooid zonder een behandelingsbeperkende toxiciteit die leidde tot stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel.
3. Vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd die ermee hebben ingestemd een zeer effectieve vorm van anticonceptie te blijven gebruiken tijdens de LTE en gedurende ten minste 30 dagen na het voltooien of beëindigen van de onderzoeksbehandeling

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Proefpersonen voor wie de onderzoeker van mening is dat het niet in het belang van de proefpersoon zou zijn om in de LTE te worden opgenomen, bijvoorbeeld om klinische of sociale redenen.
2. Proefpersonen die niet voldeden aan de studiemedicatie in AV-101-002 zoals beoordeeld door de onderzoeker.
3. Klinisch relevante voorgeschiedenis of huidige psychologische afwijking (inclusief alcoholmisbruik), psychiatrische of neurologische ziekte of autonome neuropathie, die naar de mening van de onderzoeker het vermogen van de proefpersoon om deel te nemen aan het onderzoek in gevaar zou kunnen brengen.
4. Recente grote chirurgische ingreep die naar de mening van de onderzoeker het vermogen van de proefpersoon om aan het onderzoek deel te nemen in gevaar zou brengen.
5. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-11-2023
Aantal proefpersonen:	9
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	n.v.t.
Generieke naam:	imatinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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
EudraCT	EUCTR2021-006864-25-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05557942
CCMO	NL82159.029.22