

Een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind, multicentrisch proof-of-concept onderzoek voor beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van twee doses VAD044 bij patiënten met hereditaire hemorragische teleangiëctasieën (HHT)

Gepubliceerd: 28-04-2022 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deel I - Primair • Onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van twee doses VAD044 die dagelijks gedurende maximaal 12 weken aan patiënten met HHT worden toegediend. Secundair: • Onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van een...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Hart- en vaat-aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53637

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

VAD044C002

Aandoening

- Hart- en vaat-aandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

1 - Een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind, multicentrisch proof-of-c ... 25-05-2025

Rendu Osler Weber (ROW)

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vaderis Therapeutics AG

Overige ondersteuning: Vaderis Therapeutics AG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 1b onderzoek in HHT-patiënten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt

DEEL I:

- Bijwerkingen (AE's), inclusief ernstige bijwerkingen (SAE's) en AE's van bijzonder belang (AESI's), lichamelijk onderzoek, vitale functies, electrocardiogrammen (ECG's), en veiligheidslaboratoriumparameters.

DEEL II:

- AE's inclusief SAE's en AE's van speciaal belang (AESI's), fysieke onderzoeken, vitale functies, electrocardiogrammen (ECG's) en veiligheidslaboratoriumparameters.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

DEEL I:

Belangrijkste secundaire eindpunten:

- Maandelijks* totaal aantal voorvallen van epistaxis (week 12);
- Maandelijkse* totale duur van epistaxis (week 12);

- Maandelijks* gemiddelde van intensiteit (week 12);
- Maandelijks* gemiddelde van de aangepaste ESS verkregen uit de digitale app voor epistaxis (week 12);
- Maandelijkse* standaard ESS gemeten tijdens de studiebezoeken (week 12);

Andere secundaire eindpunten:

- Hemoglobinewaarde in week 12;
- Verzadiging van ferritine en transferrine in week 12;
- Totaal aan elementair ijzer ontvangen via ijzerinfusie en geschat via bloedtransfusie (behandelingsperiode vergeleken met de 12 weken voorafgaand aan de behandelingsperiode);
- Totale noodzaak van bloedtransfusies (aantal geconcentreerde rode bloedcellen [PRBC] dat tijdens de behandelingsperiode is getransfundeerd in vergelijking met de 12 weken voorafgaand aan de behandelingsperiode);
- Algehele gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (QoL) gemeten via de SF-12 standaardvragenlijst in week 12;
- Maandelijks* score NEUS-HHT (week 12);
- VAD044 FK parameters na herhaalde toediening.
- Inhibitieniveaus van gefosforyleerd proteïne kinase B (pAKT) in het bloed met behulp van PRP-assay (subset van patiënten op geselecteerde locaties) in week 4, 8, 12 en 20.

*Maand verwijst naar een periode van 28 dagen voor bovenstaande eindpuntbeoordelingen

Open-label deel II

- totaal aantal epistaxisgebeurtenissen in maand 1, 3, 6, 9 en 12;
- totale duur van epistaxis op maand 1, 3, 6, 9 en 12;
- gemiddelde stroomintensiteit in maand 1, 3, 6, 9 en 12;
- mod-ESS afgeleid van de epistaxis digitale app op maand 3, 6, 9 en 12;
- standaard ESS gemeten op maand 3, 6, 9 en 12;
- Hemoglobinewaarde op maand 3, 6, 9 en 12;
- Ferritine- en transferrineverzadigingsniveaus op maand 3, 6, 9 en 12;
- Totaal elementair ijzer ontvangen via ijzerinfusie en geschat via bloedtransfusie tijdens de behandelingsduur van 12 maanden;
- Totale behoefte aan bloedtransfusie tijdens de behandelingsduur van 12 maanden;
- Algehele gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (QoL) gemeten met behulp van de SF-12 standaardvragenlijst op maand 6 en 12;

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hereditaire hemorragische teleangiëctasie (HHT) is een erfelijke genetische aandoening van de bloedvaten.

VAD044 is een allosterische proteïne-kinase B (AKT)-remmer die wordt ontwikkeld voor de behandeling van hereditaire hemorragische teleangiëctasie (HHT). Hoewel de behandelingsrichtlijnen (Faughnan et al., 2020) aanbevelingen geven voor de klinische behandeling van de belangrijkste ziekteverschijnselen, bestaan er geen goedgekeurde therapieën voor de behandeling van HHT en is er een grote on vervulde medische behoefte aan effectieve behandelingen.

Verantwoording voor het testen van VAD044 in HHT: De hypothese voor het gebruik van VAD044 is dat het zou kunnen leiden tot herstel van een bijna normale AKT-activering. De normalisatie van AKT zal naar verwachting leiden tot het herstel van de normale functie en het fenotype van abnormale bloedvaten.

Epistaxis is de belangrijkste manifestatie van HHT, komt voor bij >90% van de patiënten en wordt veroorzaakt door het scheuren van nasale telangiëctasieën. De hypothese is dat met een systemische behandeling zoals VAD044, die is gericht op vaatdefecten, een verbetering van epistaxis gedurende de behandeling van HHT indicatief zou zijn voor en zal plaatsvinden door verbeteringen in de vasculaire integriteit of architectuur van de nasale telangiëctasieën.

Doel van het onderzoek

Deel I - Primair

- Onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van twee doses VAD044 die dagelijks gedurende maximaal 12 weken aan patiënten met HHT worden toegediend.

Secundair:

- Onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van een behandeling met twee doses VAD044 gedurende maximaal 12 weken voor:

o Epistaxis:

- Frequentie, duur en intensiteit van de epistaxis;
- Epistaxis-ernstigheidsscore (ESS), inclusief standaard ESS en aangepaste ESS (mod-ESS);

o Parameters in verband met bloedverlies:

- Verzendingsniveaus voor hemoglobine-, ferritine- en transferrine;
- Noodzaak van ijzersupplementen;
- Noodzaak van bloedtransfusie;

- o Patiëntgerapporteerde uitkomsten (patient reported outcomes, PRO) met Nasal Outcome Score voor epistaxis in HHT (NEUS-HHT), 12-item short-form-survey (SF 12) met standaard vragenlijsten;

- Karakteriseren van het farmacokinetische (FK) profiel van doseringen met VAD044 40 mg en 30 mg;

- Karakteriseren van de farmacodynamische (FD) effecten van VAD044 in het bloed (bij een subset van patiënten op geselecteerde locaties);

- Voor het bepalen van de aanbevolen fase 2-dosis (RP2D).

Deel II - Primair

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn te onderzoeken van VAD044, dagelijks toegediend gedurende maximaal 12 maanden bij HHT-patiënten.

Secundair:

- Om de effecten van VAD044 gedurende een behandeling van maximaal 12 maanden te beoordelen op:

o Neusbloeding:

- * Frequentie, duur en stroomintensiteit van neusbloeding.

- * Ernstscore voor epistaxis (epistaxis severity score, ESS) inclusief standaard ESS en aangepaste ESS (mod-ESS);

o Bloedverliesgerelateerde parameters:

- * Verzendingsniveaus van hemoglobine, ferritine en transferrine.

- * Behoeften aan ijzersuppletie.

- * Vereisten voor bloedtransfusie.

- o Door de patiënt gerapporteerde uitkomsten (patient reported outcomes, PRO's)

met behulp van standaardvragenlijsten met een kort enquêteformulier met 12 items (SF-12).

Onderzoeksopzet

DEEL I

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een fase 1b gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind, multicentrisch proof-of-concept onderzoek voor het beoordelen van twee doses VAD044 bij volwassen HHT-patiënten.

De patiënten worden in een verhouding van 1:1:1 gerandomiseerd ingedeeld in VAD044 30 mg of 40 mg of de placebogroep, volgens een gecentraliseerd randomiseringsproces. De patiënten worden vóór randomisatie gestratificeerd overeenkomstig de ernst van de anemie.

- Het onderzoek omvat een screeningsperiode, een observatieperiode, behandelingsperiode en een follow-upperiode.

Screeningsperiode: De screeningsperiode (ongeveer 8 weken voor de eerste dosis) begint zodra de patiënt schriftelijke geïnformeerde toestemming heeft gegeven en eindigt op de dag waarop de patiënt de observatieperiode begint.

Observatieperiode: De patiënten die aan de in- en uitsluitingscriteria voldoen, beginnen de observatieperiode. De observatieperiode duurt ongeveer 8 weken en eindigt één dag voor de eerste dosis. De patiënten krijgen een telefonisch bezoek tijdens week 4 van de observatieperiode en een baselinebezoek tussen week 6 en week 8 van de observatieperiode in het ziekenhuis/op locatie. De observatieperiode kan worden verlengd tot na 8 weken, maar niet langer dan 12 weken.

Patiënten die voldoen aan de ernstcriteria voor epistaxis (gedefinieerd als een bevestigde cumulatieve frequentie van 4 weken van ≥ 20 episoden van epistaxis en met een cumulatieve duur van 80 minuten [d.w.z. ongeveer 20 minuten per week]) zullen de baselinebeoordelingen ondergaan. De patiënt moet zich ook houden aan het invullen van epistaxisgegevens gedurende de periode van 4 weken en mag het invullen niet meer dan 7 dagen gemist hebben; als de patiënt gedurende de periode van 4 weken 5 tot 7 dagen heeft gemist, moet zijn/haar geschiktheid worden bevestigd door de opdrachtgever en de medische monitor.

Randomisatie: Randomisatie vindt plaats na afloop van de observatieperiode voor de start van de onderzoeksbehandeling. De patiënt kan alleen worden gerandomiseerd als hij/zij de criteria voor deelname aan het onderzoek (inclusie-/exclusiecriteria) bij het baselinebezoek opnieuw heeft bevestigd.

Behandelingsperiode: De patiënten krijgen maximaal 12 weken lang de toegewezen behandeling. Er moet een patiëntendagboek worden bijgehouden waarin de naleving van de therapie wordt genoteerd.

De patiënten hebben ziekenhuisbezoeken in week 2, 4, 8 en 12 (bezoek einde behandeling [EvB]) en telefonische consultaties in week 6 en 10. Wanneer de patiënten zich niet houden aan de onderzoeksvereisten of tijdens een gesprek bijwerkingen (AE's) melden, kan per geval een ongepland bezoek worden georganiseerd.

Follow-upperiode Voor alle patiënten geldt een follow-up van maximaal 8 weken

na de laatste dosis tot aan het bezoek aan het einde van het onderzoek (End of Study, EoS). De follow-upbezoeken worden gepland met een interval van 4 weken.

DEEL II:

Onderzoeksontwerp

Patiënten die deel I van het onderzoek hebben voltooid, kunnen deelnemen aan het open-label uitbreidingsonderzoek (deel II). De patiënten kunnen onmiddellijk na het laatste bezoek van deel I overstappen of op elk moment wanneer het hen uitkomt en volgens hun beschikbaarheid, maar binnen een tijdsbestek dat niet langer is dan 8 maanden na het laatste bezoek (bezoek 12) van deel I. Als er een behandelingskloof is, wordt van de patiënten verwacht dat ze worden behandeld voor HHT volgens de zorgstandaard.

Onderzoeksproduct en/of interventie

DEEL I: Doses die worden onderzocht: • Groep 1: 40 mg (hogere dosis) VAD044 • Groep 2: 30 mg (lagere dosis) VAD044 • Groep 3: Placebo Doseringsvorm en route: Gelatinecapsules voor oraal gebruik DEEL II: Te onderzoeken dosis: • 30 mg VAD044 eenmaal daags gedurende de eerste 4 weken, waarna de dagelijkse dosis kan worden verhoogd tot 40 mg per dag volgens het oordeel van de onderzoeker. Voor patiënten bij wie de dosis werd verlaagd in het dubbelblinde deel van het onderzoek, is de startdosis 20 mg, die na 4 weken kan worden verhoogd tot 30 mg per dag en vervolgens tot 40 mg per dag (na minimaal 4 weken bij 30 mg per dag) op basis van het oordeel van de onderzoeker.

Inschatting van belasting en risico

Op basis van een onderzoek dat is uitgevoerd met gezonde vrijwilligers die VAD044 hadden ingenomen en veiligheidsinformatie van andere soorten geneesmiddelen voor menselijk gebruik die op soortgelijke wijze werken, zijn de volgende risico's met VAD044 vastgesteld:

- Huiduitslag is waargenomen bij 28% van de proefpersonen die VAD044 hebben ingenomen. Deze bijwerking is bij geen van de proefpersonen ernstig geweest, maar kan wel hinderlijk zijn. Dit is een bekende bijwerking van geneesmiddelen met soortgelijke eigenschappen die gewoonlijk na ongeveer 10 dagen verdwijnt als het op de juiste manier wordt behandeld.
- Er is een risico dat bloedsuikerspiegel zal stijgen. Bij de proefpersonen die VAD044 hebben ingenomen in de doses die in het huidige onderzoek zijn getest, is de bloedsuikerspiegel niet boven het normale niveau gestegen, maar dit kan wel gebeuren. Daarom zal bloedsuikerspiegel regelmatig worden gecontroleerd. Als de bloedsuikerspiegel boven normaal stijgt, zal de dosis worden aangepast en zal een lagere dosis van het onderzoeksgeneesmiddel worden gegeven.
- VAD044 kan ook het QT-interval in het ECG verhogen, wat kan leiden tot hartritmestoornissen (een onregelmatige hartslag). Dit effect is niet waargenomen bij de doses die in de huidige studie worden onderzocht, maar

hogere doses kunnen leiden tot een lichte QT-verlenging. De patient wordt regelmatig gecontroleerd door middel van elektrocardiogrammen om eventuele afwijkingen te verifiëren.

In dierstudies is bovendien aangetoond dat VAD044 een effect kan hebben op de proliferatie (vermenigvuldiging) van bepaalde immuuncellen. Dit werd alleen waargenomen bij de hoogste doses die bij dieren werden getest. Het is ook mogelijk dat de concentratie antilichamen die de patient na een vaccinatie of een infectie aanmaakt wat lager is dan normaal. Veranderingen in het aantal witte bloedcellen (immuuncellen) werden bij het menselijk onderzoek niet waargenomen, maar het aantal witte bloedcellen zal nauwlettend worden gecontroleerd en de patient zult worden gevraagd om geen levende vaccins te krijgen (d.w.z. vaccins waarin een verzwakte vorm wordt gebruikt van de kiem die een ziekte veroorzaakt). Voorbeelden van dergelijke vaccins zijn vaccins tegen mazelen, bof en rodehond. De patient wordt ook gevraagd om ingeënt te zijn tegen COVID-19 voordat u begint met het onderzoek.

Andere geneesmiddelen die op een soortgelijke manier werken kunnen bepaalde spijsverteringsverschijnselen zoals diarree veroorzaken, maar dit is niet waargenomen bij VAD044.

Er kunnen andere risico's of bijwerkingen zijn die verband houden met de onderzoeksgeneesmiddelen die op dit moment onbekend zijn.

Risico's in verband met onderzoeksprocedures:

Bloedafname, ECG, lever echo-doppler en TTCE risico's zijn niet specifiek voor het onderzoek. Risico's of ongemakken in verband met deze procedures kunnen zich voordoen wanneer ze routinematig worden uitgevoerd voor een andere medische redenen of voor HHT.

- Bloedmonsters: De risico's die zich voordoen bij het afnemen van bloedmonsters omvatten milde pijn waar de naald in de huid gaat en naderhand kunnen er blauwe plekken ontstaan. In zeldzame gevallen kan het een bloedstolsel veroorzaken of raakt de injectieplek geïnfecteerd. De totale hoeveelheid bloed die tijdens dit onderzoek zal worden afgenomen is ongeveer 345 ml.
- Elektrocardiogram (ECG): hoewel de ECG-test zelf pijnloos is vereist de aansluiting op het ECG-apparaat voorbereiding van de huid op de borst om de sensors aan te brengen. De sensors zijn plakkers die op de borst worden geplakt. Huidirritaties zijn zeldzaam, maar kunnen worden veroorzaakt door de elektroden of de gebruikte gel. De huidirritatie verdwijnt gewoonlijk nadat de plakkers zijn verwijderd.
- TTCE (Trans-Thoracale Contrast Echografie): It is een veel voorkomende procedure bij patiënten met HHT die wordt gebruikt om mogelijke abnormale vaatverbindingen in het longvaatstelsel op te sporen (ook wel rechts-links-shunt genoemd). Hiervoor is een infuus met zoutoplossing nodig. Het onderzoek wordt uitgevoerd door een ervaren arts die de hartholtes zal bekijken.
- Echo-doppler van de lever: Dit is een beeldvormingstechniek die de

bloedstroom in de bloedvaten van de lever meet. Dit is pijnloos en wordt gedaan door een ervaren arts.

- Foto's Aan de foto's die van uitwendig zichtbare teleangiëctasieën worden genomen zijn geen risico's verbonden. Ze worden op een veilige afstand van laesies gemaakt en zodanig dat u niet kunt worden geïdentificeerd. De privacy van de patiënt wordt volledig gerespecteerd.

Huidbiopsie en nasale endoscopie zijn optioneel, de patient kunt ze accepteren of weigeren:

- Biopsie: Er wordt een huidbiopsie van lichaam genomen (niet van gezicht). Een biopsie is het verwijderen van een klein stukje lichaams- of huidweefsel. De patient krijgt een plaatselijke verdoving op de betreffende plaats voordat de biopsie wordt genomen. De risico's en mogelijke complicaties zijn klein en kunnen bestaan uit pijn of blauwe plekken op de plaats waar een biopsie van de huid is genomen, bloedingen, infecties en reacties op de plaatselijke verdoving.

- Nasale endoscopie: Dit bestaat uit het inbrengen van een endoscoop, een dun flexibel buisje met een kleine camera en lampje, in neus om te kijken en beelden te maken van nasale telangiëctasie. De endoscopie wordt uitgevoerd door de KNO-arts van ziekenhuis die veel ervaring heeft met het uitvoeren van dergelijke procedures. De procedure is over het algemeen veilig, maar aangezien de patient lijdt aan nasale telangiëctasie, een verwijding van de bloedvaten in de neus, kan de endoscopie per ongeluk een neusbloeding veroorzaken bij het aanbrengen van de endoscoop in het neusgat.

Contactpersonen

Publiek

Vaderis Therapeutics AG

Building WSJ-350, Lichtstrasse 35
CH- 4056 Basel
CH

Wetenschappelijk

Vaderis Therapeutics AG

Building WSJ-350, Lichtstrasse 35
CH- 4056 Basel
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)

DEEL I

1. Patiënten van 18 jaar en ouder.
2. Moeten de studie begrijpen en in staat zijn om te voldoen aan de eisen van het onderzoek, inclusief gebruik van de epistaxis-app op een smartphone.
3. Patiënten met een definitieve diagnose van HHT volgens de Curaçao-criteria, met als definitie dat aan ten minste drie van de volgende criteria wordt voldaan:
 - a. Spontane en herhaaldelijke epistaxis;
 - b. Meerdere telangiëctasieën op kenmerkende plaatsen, lippen, mondholte, vingers, neus;
 - c. Viscerale laesies: gastro-intestinale (GI) telangiectasie, pulmonale, lever-, cerebrale of spinale arterioveneuze misvormingen (AVM);
 - d. Een eerstegraads familielid met HHT op basis van deze criteria.
4. Patiënten met doorgaans meerdere (≥ 5) epistaxisepisodes per week, waarvan sommige langer aanhouden dan 5 minuten, ondersteund door klinisch oordeel, en een ESS >4 gedurende de maand voorafgaand aan de screening.
5. Patiënten met anemie (hemoglobinegehalte <11 g/L bij mannen en <10 g/L bij vrouwen) of parenterale infusie van ten minste 250 mg ijzer in de voorafgaande 6 maanden.
6. Glycosyleerd hemoglobine (HbA1c) $\leq 6,0\%$ bij patiënten zonder vastgestelde diagnose van diabetes.
7. Nuchtere plasmaglucose (FPG) of niet-nuchtere plasmaglucose $\leq 5,6$ mmol/L bij patiënten zonder vastgestelde diagnose van diabetes mellitus. NB: één waarde gemeten tussen het ondertekenen van de geïnformeerde toestemming en het deelnemen aan de behandelingsperiode is voldoende voor dit criterium (er hoeft derhalve niet aan dit criterium te worden voldaan om aan de observatieperiode deel te nemen).
8. Patiënten met COVID-19 vaccinatie(s) (met of zonder booster) of positieve

COVID-19-antistoffentest (spike of nucleocapsid antistof). De laatste vaccinatie/boosterprik moet zijn ontvangen ten minste 14 dagen voor de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel (investigational medicinal product, IMP).

9. Vrouwelijke patiënten komen in aanmerking voor deelname als zij niet zwanger zijn, geen borstvoeding geven en geen kinderen kunnen krijgen, of ermee instemmen zeer effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken gedurende de gehele behandelperiode tot 30 dagen na de laatste toediening van het IMP. Vrouwen worden geacht postmenopauzaal te zijn en niet zwanger te kunnen worden als zij aan een of meer van de volgende criteria voldoen: (1) ouder zijn dan 60; (2) 12 maanden lang een natuurlijke (spontane) amenorroe hebben gehad, samen met een gepast klinisch profiel (bv. passende leeftijd, voorgeschiedenis van vasomotorische symptomen) en met follikelstimulerend hormoon (FSH) >40UI/L (zoals eenmaal gemeten tijdens of vóór screening); of (3) als zij ten minste 6 weken voor de screening bilaterale oöforectomie (met of zonder hysterectomie) of een tubale ligatie hebben ondergaan. In het geval van bilaterale oöforectomie alleen, wordt de patiënt slechts beschouwd als niet in staat zwanger te kunnen worden, wanneer de reproductieve status van de patiënt is bevestigd door een bepaling van de FSH-hormoonspiegel.

10. Mannelijke patiënten moeten ermee instemmen twee (2) betrouwbare en aanvaardbare anticonceptiemethoden te gebruiken met hun vrouwelijke partner en zich te onthouden van het doneren van sperma gedurende de hele behandelperiode tot 30 dagen na de laatste toediening van het IMP.

11. De patiënt heeft schriftelijke geïnformeerde toestemming gegeven, voorafgaand aan alle studiegerelateerde procedures die geen deel uitmaken van de normale medische zorg

DEEL II

1. Voltooïing van deel I van het onderzoek, tot en met het bezoek van einde van het onderzoek (bezoek 12), binnen de voorgaande 8 maanden.
2. Alle ongewenste voorvallen of ernstige ongewenste voorvallen die tijdens deel I van het onderzoek optraden, zijn verdwenen.
3. De patiënt heeft schriftelijke geïnformeerde toestemming gegeven, voorafgaand aan alle onderzoeksgelateerde procedures die geen deel uitmaken van de normale medische zorg.
4. Geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c) $\leq 6,0\%$ bij patiënten zonder vastgestelde diagnose van diabetes.
5. Nuchtere plasmaglucose (FPG) of niet-nuchtere plasmaglucose $\leq 5,6$ mmol/l bij patiënten zonder vastgestelde diagnose van diabetes mellitus. (Opmerking: Een enkele gemeten waarde $< 5,6$ mmol/l opgetreden tussen het ondertekenen van de geïnformeerde toestemming en het begin van de behandeling in deel II van het onderzoek voldoet aan dit criterium.)

VERTROUWELIJK

6. Een vrouwelijke patiënt komt in aanmerking voor deelname als ze niet zwanger is of borstvoeding geeft, en niet zwanger kan worden, of ermee instemt om zeer effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken gedurende de behandelingsperiode tot 30 dagen na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel (IMP).
7. Mannelijke patiënten moeten ermee instemmen om twee (2) betrouwbare en aanvaardbare anticonceptiemethoden te gebruiken met hun vrouwelijke partner en

zich te onthouden van het doneren van sperma gedurende de behandelingsperiode tot 30 dagen na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel (IMP).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

DEEL I

1. Patiënten met diabetes type 1 of ongecontroleerde diabetes type II (insuline- of niet-insulineafhankelijk).
2. Voorgeschiedenis of huidige diagnose van afwijkingen in het elektrocardiogram (ecg) die wijzen op een aanzienlijk veiligheidsrisico voor patiënten die aan het onderzoek deelnemen, zoals:
 - a. Gelijktijdige klinisch relevante cardiale bevindingen, bv. aanhoudende ventriculaire tachycardie, en klinisch significant tweede- of derdegraads atrioventriculair blok zonder pacemaker;
 - b. Voorgeschiedenis van familiaal lange-QT-syndroom of een familiegeschiedenis van Torsades de Pointes;
 - c. Rust QTcF ≥ 450 msec (man) of ≥ 460 msec (vrouw);
 - d. Gelijktijdig gebruik van middelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen.
3. Onbehandelde graad 2 hypertensie (systolische bloeddruk ≥ 140 mmHg en/of diastolische bloeddruk ≥ 90 mmHg). Let op: hypertensie moet worden gediagnostiseerd volgens standaard klinische criteria en geïsoleerde bloeddrukmetingen boven deze waarden leiden niet tot uitsluiting.
4. Actieve COVID-19 infectie bevestigd door ofwel een test van de polymerase kettingreactie (PCR-test) of een antigeen-sneltest. De COVID-19-test is niet verplicht om in aanmerking te komen tenzij, naar de mening van de onderzoeker, de patiënt symptomen heeft die op acute COVID-19-infectie wijzen.
Opmerking: De COVID-test hoeft bij de screening niet te worden herhaald als in de laatste 72 uur een test is uitgevoerd en de labresultaten/gegevensbron met de locatie zijn gedeeld. In het geval van een positieve test is binnen twee weken een negatieve test nodig voordat de patiënt in aanmerking kan komen. Als de actieve infectie (bevestigd door een PCR-test of antigeen-sneltest) na 2 weken aanhoudt, komen de patiënten niet in aanmerking.
5. Toediening van levend verzwakt vaccin binnen 12 weken na de eerste dosis van het IMP-dosis.
6. Toediening van andere vaccins, uitgezonderd COVID-19 en verzwakte levende vaccins binnen 14 dagen na de eerste IMP-dosis.
7. Patiënten met actieve ongecontroleerde infectie of waarvan bekend is dat zij serologisch positief zijn voor het humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis B (behalve na vaccinatie) of hepatitis C-infectie.
8. Patiënten met andere ernstige, progressieve of ongecontroleerde acute of chronische medische of psychiatrische aandoeningen of klinische laboratoriumafwijkingen die het risico van deelname aan het onderzoek/de behandeling kunnen verhogen of de interpretatie van de onderzoeksresultaten

kunnen beïnvloeden, en die de patiënt naar de mening van de onderzoeker ongeschikt zouden maken voor deelname aan dit onderzoek.

9. Voorgeschiedenis van maligniteit van een orgaansysteem in de afgelopen 5 jaar, ongeacht of er aanwijzingen zijn voor lokale recidieven of metastasen; met uitzondering van patiënten met verwijderd ongecompliceerd basaalcelcarcinoom, die aan het onderzoek mogen deelnemen.

10. Aanwezigheid van EEN OF MEER van de volgende laboratoriumafwijkingen:

a. Bloedplaatjes $\leq 100 \times 10^9/L$;

b. Absolute neutrofielentelling $\leq 1,5 \times 10^9/L$;

c. Substantiële nierziekte (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] ≤ 60 mL/min/1,73m² berekend op basis van de MDRD-formule (Modification of Diet in Renal Disease) en glomerulaire filtratiesnelheid [GFR] vergelijking).

d. Abnormale leverfunctietests zoals aspartaattransaminase (AST), alaninetransaminase (ALT), alkalische fosfatase of serumbilirubine. De onderzoeker dient zich te laten leiden door de volgende criteria: ALT, AST, alkalische fosfatase, of serumbilirubine mogen NIET hoger zijn dan 1,5 keer de bovengrens van normaal (ULN).

11. Chirurgische of medische aandoeningen die de absorptie van geneesmiddelen aanzienlijk kunnen beïnvloeden (bv. grote chirurgische ingrepen aan het maag-darmkanaal, zoals gastrectomie, gastroenterostomie, darmresectie of kortedarmsyndroom).

12. Recente ingrepen m.b.t. nasale telangiëctasieën (<6 weken).

13. Patiënten die therapeutische anticoagulatie nodig hebben.

14. Gebruik van geneesmiddelen met anti-angiogene eigenschappen, in het bijzonder maar niet beperkt tot bevacizumab, pazopanib, tamoxifen, thalidomide, lenalidomide, pomalidomide, raloxifeen, bazedoxifeen in de afgelopen 8 weken en doxycycline in de afgelopen 4 weken.

15. Patiënten die behandeld worden met oraal tranexaminezuur of epsilon-aminocaproïnezuur, tenzij ze gedurende ten minste de afgelopen één maand een stabiele dosis ontvangen die gedurende de gehele looptijd van het onderzoek moet worden gehandhaafd. Gebruik van aanvullende doses die acuut worden gegeven wanneer zich een bloeding voordoet, zijn toegestaan.

16. Patiënten die momenteel worden behandeld met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij p-glycoproteïne (P-gp)-remmers zijn, waarbij de behandeling niet kan worden gestaakt of waarbij niet op een ander geneesmiddel kan worden overgeschakeld voordat met de onderzoeksbehandeling wordt begonnen.

17. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven (zogende vrouwen), waarbij zwangerschap wordt gedefinieerd als de toestand van een vrouw na de conceptie en tot het einde van de zwangerschap, bevestigd door een positieve humaan choriongonadotrofine (hCG)-urinetest.

18. Patiënten die deelnemen aan een ander klinisch onderzoek ten tijde van de screening of binnen 4 weken voorafgaand aan de screening of binnen 5 halfwaardetijden van het in het vorige onderzoek toegediende IMP (afhankelijk van wat langer is) voorafgaand aan de verwachte datum van de eerste toediening.

DEEL II

Raadpleeg het studieprotocol v4.0 voor alle details over nieuwe

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	18-01-2022
Aantal proefpersonen:	45
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	VAD044
Generieke naam:	VAD044

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-07-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-09-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-09-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-05-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-06-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-07-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-07-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2022-000160-22-NL
CCMO	NL80807.058.22