

Een fase 1, dosisescalatie- en cohortuitbreidingsstudie ter evaluatie van NX-5948, een Bruton's tyrosinekinase (BTK) degrader, bij volwassenen met recidiverende/refractaire B-celmaligniteiten

Gepubliceerd: 05-10-2021 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510541-25-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De primaire doelstellingen in fase 1a van dit onderzoek zijn: • Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van BTR...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Non-Hodgkin B-cel lymfomen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54003

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NX-5948-301

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

B-Cel lymfoom, bloedkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nurix Therapeutics, Inc
Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: B-cel maligniteiten, Bruton's tyrosinekinase (BTK), BTK Degradator, Lymfoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire resultaatparameters voor fase 1a van dit onderzoek zijn:

- Incidentie van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE); TEAE*s van graad 3, 4, 5; ernstige bijwerkingen (SAE); TEAE*s die leiden tot stopzetting van onderzoeksmiddel; gevallen van overlijden vanwege TEAE*s; alle gevallen van overlijden
- Veranderingen in veiligheidsparameters ten opzichte van de baseline
- Incidentie van Dosis Limiterende Toxiciteiten (DLT*s)

De primaire resultaatparameters voor fase 1b van dit onderzoek zijn:

- ORR
- Incidentie van TEAE*s; TEAEs van graad 3, 4, 5; SAE*s; TEAE*s die leiden tot stopzetting van onderzoeksmiddel; gevallen van overlijden vanwege TEAE*s; alle gevallen van overlijden; veranderingen in veiligheidsparameters

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire resultaatparameters voor fase 1a van dit onderzoek zijn:

- PK-parameters van NX-5948 in plasma (maximum concentratie [C_{max}], tijd

wanneer Cmax werd waargenomen [Tmax], halfwaardetijd, gebied onder de concentratie tijd curve tot en met de laatste meetbare concentratie [AUC0-laatst], gebied onder de concentratie tijd curve tot het einde van een doseringsperiode [AUC0-tau], minimum concentratie [Cmin], accumulatie ratio)

- Veranderingen in BTK-niveaus in B-cellen ten opzichte van de baseline
- Totale respons (ORR)
- Complete respons (CR)
 - o Voor patiënten met CLL geldt CR/complete respons met incompleet herstel (CRi)
- Tijdsduur tot eerste respons
- Duur van respons (DOR)
- Progressievrije overleving (PFS)
- Tijdsduur tot volgende behandeling

De secundaire resultaatparameters voor fase 1b van dit onderzoek zijn:

- PK-parameters van NX-5948 (Cmax, Tmax, halfwaardetijd, AUC0-laatst, AUC0-tau, Cmin, accumulatie ratio, verhouding hersenvocht [CSF]:plasmaconcentratie) in plasma en CZS (alleen bij patiënten met ziekte van het CZS)
- Veranderingen in BTK-niveaus in B-cellen ten opzichte van de baseline
- CR
 - o Voor patiënten met CLL geldt CR/complete respons met incompleet herstel (CRi)
- Tijdsduur tot eerste respons
- DOR
- PFS

- Tijdsduur tot volgende behandeling

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Kanker is de wereldwijd leidende oorzaak van morbiditeit en mortaliteit, met 18 miljoen diagnoses en bijna 10 miljoen sterfgevallen per jaar. Het wordt nu een van de grootste uitdagingen voor de volksgezondheid in de ontwikkelde wereld genoemd en is de leidende oorzaak van overlijden in verschillende westerse landen. In het Verenigd Koninkrijk (VK) worden er jaarlijks ongeveer 367.000 nieuwe kankerdiagnoses gesteld en de incidentiecijfers zijn in het afgelopen decennium met ongeveer 5% toegenomen. Het risico op het ontwikkelen van een bepaalde vorm van kanker in het leven van mensen die geboren zijn na 1960 is in het VK 1:2. De overleving na 10 jaar bij alle indicaties is in het VK ongeveer 50%. Op basis van analyses van trends in de afgelopen 25 jaar worden er in 2018 in de Verenigde Staten naar verwachting meer dan 1,7 miljoen mensen gediagnosticeerd met en zullen er naar verwachting 600.000 mensen sterven aan kanker, wat leidt tot een overleving na 10 jaar bij alle indicaties van ongeveer 50%. Bij mannen is het risico op ontwikkeling van kanker ongeveer 1:2 en op overlijden eraan 1:4; voor vrouwen zijn de risico's respectievelijk 1:3 en 1:5.

Non-hodgkinlymfoom (NHL) vertegenwoordigt 3% van zowel de kankerdiagnoses als de sterfgevallen wereldwijd. Er zijn wereldwijd ongeveer 509.000 nieuwe gevallen van NHL en 248.700 sterfgevallen (Thanda 2021). B-cellig NHL vertegenwoordigt 85% van alle gevallen van NHL. In het VK is de incidentie van NHL ongeveer 12 op 100.000 en de mortaliteit 3 op 100.000 (Thanda). Patiënten met R/R NHL hebben een extreem slechte prognose, vooral na twee eerdere behandelingen. Hoewel er goedgekeurde behandelingen bestaan, is de mediane OS (Overall Survival) toch laag:

- 12,4 maanden mediane OS voor polatuzumab vedotin met bendamustine en rituximab bij DLBCL (Sehn 2019).
- 20,3 maanden mediane OS voor idelalisib bij FL (Gopal 2014).
- 19,0 maanden mediane OS voor lenalidomide bij MCL (Goy 2013).

Daarom blijft er een grote on vervulde behoefte aan de ontwikkeling van nieuwe en werkzame middelen voor patiënten met recidiverende en refractaire B-celmaligniteiten.

Lymfoïde neoplasmata van rijpe B-cellen worden deels geclassificeerd op basis van een vergelijking van het immuunfenotype en genotype van de tumorcellen ten opzichte van normale stadia van B-celontwikkeling, naast andere kenmerkende immunofenotypische en genetische eigenschappen.

Deze tumoren kunnen ontstaan in elk stadium van ontwikkeling van rijpe

B-cellen, waaronder naïeve B-cellen, B-cellen in kliercentrum, B-geheugencellen na kliercentrum of plasmacellen. De vaakst voorkomende B-celneoplasmata ontstaan in cellen die een kliercentrumreactie hebben ervaren, die wordt opgewekt als door antigenen gestimuleerde B-cellen naar de kliercentra (of follikels) of secundaire lymfoïde organen (bijv. lymfeklieren, milt en lymfeweefsels in de slijmvliezen) migreren. B-cellen in het kliercentrum prolifereren en ondergaan twee voorvallen die de diversificatie van immunoglobuline-genen, somatische hypermutatie en heavy chain class switching mogelijk maken. Bij de meeste tumoren van rijpe B-cellen, waaronder plasmacelneoplasmata, is bewijs van somatische hypermutatie aangetoond; het wordt aangenomen dat fouten die tijdens somatische hypermutatie en class switching optreden, verantwoordelijk zijn voor vele verworven mutaties die tot B-celtransformatie leiden. De nieuwste classificatie van de Wereldgezondheidsorganisatie, bijgewerkt in 2016, vermeldt meer dan 40 subtypes van grote B-celmaligniteiten met specifieke genetische, morfologische en klinische kenmerken.

Brutontyrosinekinase (BTK) is een belangrijk onderdeel van de B-celreceptor (BCR)-signaalroute en is klinisch gevalideerd als een doel bij de behandeling van B-celmaligniteiten. Remming van BTK is veilig en werkzaam gebleken bij verschillende B-celmaligniteiten, maar verkregen weerstand tegen momenteel goedgekeurde middelen leidt tot matige resultaten en is lastig te overwinnen. Degradering van BTK kan een veelbelovend mechanisme opleveren voor het overwinnen van dergelijke weerstand.

B-celreceptor (BCR)-signalering is onontbeerlijk voor de adhesie, overleving en groei van humane B-cellen. Chronische activatie van brutontyrosinekinase (BTK), een belangrijk onderdeel van de BCR-signaalroute, is typisch voor vele B-celmaligniteiten, waardoor het een aantrekkelijk therapeutisch doelwit is. BTK-remmers (BTKi) zijn goedgekeurd voor de behandeling van verschillende B-cellymfomen, waaronder CLL/SLL, MCL, MZL en WM. Deze BTKi binden zich covalent aan cysteïne 481 (C481) van het BTK-eiwit en remmen de BCR-signalering sterk. Verkregen mutaties van C481 worden echter in verband gebracht met klinische weerstand tegen deze middelen en vervolgens met recidief. Er zijn verschillende non-covalente BTKi die geen binding met C481 nodig hebben. Deze worden momenteel in klinische onderzoeken bestudeerd als mogelijke behandelingen voor patiënten met recidiverende/refractaire ziekte. Bij andere mutaties is echter aangetoond dat ze de in-vitro-activiteit van deze non-covalent gebonden BTKi verminderen, wat erop duidt dat mutaties de werkzaamheid van deze samenstellingen uiteindelijk ook kunnen beperken. Kleinmoleculair opgewekte eiwitdegradatie van BTK vormt een unieke aanpak voor het overwinnen van weerbarstige mutaties. NX-5948 is een chimerisch, gericht molecuul dat de degradatie van BTK in cellen opwekt door rekrutering van cereblon, een adaptief eiwit van het E3-ubiquitinligasecomplex, en de vorming van een ternair complex met CRBN, NX-5948 en BTK stimuleert. In dit complex wordt ubiquitine overgedragen naar BTK, waarbij BTK naar het proteasoom gestuurd wordt voor degradatie.

Nurix genereerde gegevens die aantonen dat NX-5948 zowel wild-type (DC50 van 1,81 nM in primaire humane B-cellen) en ibrutinib-resistente vormen van het BTK-eiwit in een lymfoomcellijn degradeert, wat een gerichte aanpak voor zowel

wild-type- als mutante routes kan opleveren. Daarnaast toont NX-5948 krachtige remming van de tumorgroei aan bij oraal toegediende doses in BTK-afhankelijke xenograft-tumor-modellen bij muizen met wild-type of ibrutinib-resistent C481S BTK-mutant eiwit. Deze behandelingsmodaliteit (d.w.z. gerichte degradatie) kan ook van voordeel zijn voor BTK-gestimuleerde maligniteiten met non-C481-mutaties die ontstaan bij patiënten met non-covalente BTKi van de tweede generatie.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510541-25-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De primaire doelstellingen in fase 1a van dit onderzoek zijn:

- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van BTK-degradatiemiddel NX-5948, oraal ingenomen, bij volwassen patiënten met R/R B-celmaligniteiten
- Het vaststellen van de Maximum Getolereerde Dosis (MTD) en/of aanbevolen fase 1b-dosissen van NX-5948 bij volwassen patiënten met R/R B-celmaligniteiten

De secundaire doelstellingen in fase 1a van dit onderzoek zijn:

- Het karakteriseren van het PK-profiel van NX-5948
- Het karakteriseren van het PD-profiel van NX-5948
- Het beoordelen van de anti-tumoractiviteit van NX-5948

De primaire doelstellingen in fase 1b van dit onderzoek zijn:

- Het beoordelen van de anti-tumoractiviteit van NX-5948 in minstens 2 doseringslevels bij patiënten met CLL/SLL geselecteerd voor Fase 1b veiligheidsuitbreiding.
 - Het beoordelen van de anti-tumoractiviteit van NX-5948 in patiënten met NHLs (MCL, MZL, DLBCL/HGBL, FL, PCNSL/SCNSL) of WM gebaseerd op de doseringslevels geselecteerd voor fase 1b veiligheidsuitbreiding.
 - Het verder karakteriseren en vergelijken van de veiligheid en verdraagbaarheid van ten minste 2 DL's van NX-5948 bij patiënten met CLL/SLL op basis van de dosis(en) geselecteerd in fase 1a voor fase 1b veiligheidsuitbreiding.
 - Het verder karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van NX-5948 bij patiënten met NHLs (MCL, MZL, DLBCL/HGBL, FL, PCNSL/SCNSL) of WM op basis van de DLs geselecteerd in Fase 1a voor Fase 1b veiligheidsuitbreiding.
- Het vaststellen van de optimale dosis voor patiënten met CLL/SLL op basis van veiligheid, verdraagbaarheid, anti-tumoractiviteit en PK/PD-profiel voor verdere evaluatie van dosis uitbreidingsarmen.

De secundaire doelstellingen in fase 1b van dit onderzoek zijn:

- Het verder karakteriseren van het PK-profiel van tenminste 2 DL's NX-5948
- Het verder karakteriseren van het PD-profiel van tenminste 2 DL's NX-5948
- Het verder beoordelen van de anti-tumoractiviteit van NX-5948 in tenminste 2

DL's geselecteerd voor fase 1b veiligheidsuitbreiding.

Onderzoeksopzet

Dit is een voor het eerst bij mensen uitgevoerd, open-label-, fase 1a/1b-onderzoek in meerdere centra ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid en antitumoractiviteit van NX-5948 bij volwassen patiënten met recidiverende/refractaire B-celmaligniteiten. Het onderzoek zal worden gesplitst in 2 delen: dosisverhoging (fase 1a) gevolgd door veiligheidsuitbreiding (fase 1b).

Onderzoeksproduct en/of interventie

fase1a: Proefpersonen in deze fase die voldoen aan alle inclusiecriteria en niet voldoen aan een van de uitsluitingscriteria, worden 1 dosis van de dosisescalatie periode toegewezen. De proefpersonen krijgen 1x per dag een of meerdere capsules zodat de dosis per dag van 50, 100, 200, 300, 450, 600, 800 of 1000 mg wordt bereikt. Tot een hogere dosering kan besloten worden. Elk dosisescalatiecohort zal 3-6 patiënten includeren en kan een maximum van 12 aanvullende proefpersonen includeren per voorafgaande geklaard dosisniveau. Het onderzoeksmiddel is een capsule die met water wordt ingenomen in de ochtend. Zowel vóór als na het innemen van de capsules moet er 2 uur gevast worden. Voorafgaand aan de intensieve PK visites (Cyclus 1 Dag 1 en Cyclus 2 Dag 1), moet de proefpersoon minstens 8 uur voor de inname van het geneesmiddel tot gedurende 2 uur na de inname van het onderzoeksmiddel nuchter zijn. fase 1b: In het tweede deel van de studie (de uitbreiding), krijgen verschillende groepen deelnemers de geselecteerde dosis uit het dosis escalatie deel met een maximum van 20 deelnemers per arm.

Inschatting van belasting en risico

Beschikbare niet-klinische gegevens over NX-5948 wijzen op mogelijke toxiciteiten, waaronder omkeerbare subcutane bloeding, effecten op de slijmvliezen en verminderde rodebloedcelmassa (anemie/cytopenie). Het toxiciteitsprofiel van NX-5948 in niet-humane primaten komt bij doses tot 100 mg/kg gedurende 28 opeenvolgende dagen in het algemeen overeen met dat voor BTK-remming.

Tot de toxiciteiten in verband met BTKi behoort een verhoogd risico op bloeding, vooral bij patiënten die gelijktijdige anticoagulatie ontvangen. Tot de aanvullende AE*s in verband met het gebruik van BTKi behoren ernstige en opportunistische infecties, cytopenieën, cardiovasculaire complicaties zoals hartritmestoornissen en hypertensie, en tumorlyssyndroom.

Het onderzoeksprotocol bevat opnamecriteria, definities voor DLT en toezicht door een oordelende toetsingscommissie voor veiligheid, om het risico voor onderzoeksdeelnemers te minimaliseren. Patiënten zullen gedurende het gehele onderzoek worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van toxiciteiten. Bij het onderzoek wordt gebruik gemaakt van een oordelende toetsingscommissie voor veiligheid (SRC). Beslissingen voor dosisverhoging worden genomen door de

SRC. De SRC zal bestaan uit vertegenwoordigers van de opdrachtgever, de medische monitor van de opdrachtgever, de medische monitor van de CRO (indien van toepassing) en minimaal een quorum van onderzoekers met proefpersonen voor beoordeling.

Met het oog op het feit dat de belangrijkste verwachte bijwerkingen van NX-5948 naar verwachting vergelijkbaar zijn met BTKi, heeft NX-5948 een aanvaardbaar risico-batenprofiel voor gebruik bij patiënten met recidiverende/refractaire maligne ziekte na behandeling.

Contactpersonen

Publiek

Nurix Therapeutics, Inc

Owens Street, Suite 205 1700
San Francisco CA 94158
US

Wetenschappelijk

Nurix Therapeutics, Inc

Owens Street, Suite 205 1700
San Francisco CA 94158
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)

- Patiënten moeten ≥ 18 jaar oud zijn en verstandelijk competent

Patiënten in fase 1a (dosisescalatie) moeten 1 van de volgende histologisch bevestigde R/R B-celmaligniteiten hebben: R/R CLL, SLL, DLBCL van de volgende subgroepen: DLBCL, niet anders gespecificeerd (NOS), germinaal centrum B-celtype, geactiveerd B-celtype (inclusief getransformeerd indolent lymfoom [bijv. graad 3b/getransformeerd FL] en Richter-getransformeerd DLBCL, hooggradig B-cellymfoom (HGBL) met MYC en BCL-2 en/of BCL-6 herschikkingen, hooggradige B-cellymfomen NOS), (let op: andere subgroepen van DLBCL of LBCL uit de WHO-classificatie van lymfoïde maligniteiten van 2016 zijn uitgesloten), FL (graad 1-3a; geschiktheid voor systemische behandeling zoals bepaald volgens de criteria van de Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires [GELF]), MCL, MZL (in aanmerking komende subtypen omvatten EMZL, MALT, NMZL en SMZL), WM, PCNSL.

- Patiënten in Fase 1a moeten aan het volgende voldoen:

A. Voor niet-PCNSL-indicaties minimaal twee eerdere therapielijnen hebben gehad en geen andere therapieën hebben waarvan bekend is dat ze klinisch voordeel opleveren.

B. Voor PCNSL: ten minste één eerdere therapielijijn ontvangen.

Patiënten in Fase 1b (Veiligheidsuitbreiding) moeten 1 van de volgende histologisch gedocumenteerde R/R B-celmaligniteiten hebben, moeten voldoen aan de criteria voor systemische behandeling en moeten de volgende eerdere therapieën hebben gekregen op basis van indicatie:

CLL/SLL-arm:

- CLL of SLL met eerdere blootstelling aan zowel een BTKi- als een BCL-2-remmer, tenzij eerder werd aangenomen dat deze therapieën niet in aanmerking komen.

MCL-arm:

- MCL met eerdere blootstelling aan een BTKi en een op anti-CD20 monoklonaal antilichaam (mAb) gebaseerd chemo-immunotherapieregime.

MZL-arm:

- MZL (EMZL, MALT, NMZL, SMZL) met eerdere blootstelling aan een op anti-CD20 mAb gebaseerd chemo-immunotherapieregime en een aanvullende therapielijijn.

WM-arm:

- WM met eerdere blootstelling aan een BTKi en een aanvullende therapielijijn.

DLBCL-arm:

- DLBCL van de volgende subgroepen met eerdere blootstelling aan een antracycline (tenzij eerder werd aangenomen dat ze niet in aanmerking komen)

voor behandeling), een op anti-CD20 mAb gebaseerd chemo-immunotherapieregime en een aanvullende therapielijn:

- o NOS, B-celtype in kiemcentrum, geactiveerd B-celtype (inclusief getransformeerd indolent lymfoom [bijv. graad 3b/getransformeerde FL] en Richter-getransformeerde DLBCL.
- o HGBL met MYC- en BCL-2- en/of BCL-6-herschikkingen, en HGBL NOS (opmerking: andere subgroepen van DLBCL of LBCL uit de WHO-classificatie van lymfoïde maligniteiten)

FL-arm:

FL (graad 1-3a; geschiktheid voor systemische behandeling zoals bepaald door de GELF-criteria) met eerdere blootstelling aan een op anti-CD20 mAb gebaseerd chemo-immunotherapieregime en een aanvullende therapielijn.

PCNSL/SCNSL-arm:

- PCNSL-patiënten die progressie hebben vertoond of geen respons hebben gehad op ten minste één eerdere therapielijn.
- SCNSL-patiënten die voldoen aan de bovenstaande criteria voor niet-CLL/SLL-armen met secundaire CZS-betrokkenheid op lymfoom.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Bekende of vermoede pro-lymfatische leukemie of Richters transformatie naar Hodgkin-lymfoom op enig moment voorafgaand aan de inschrijving.
- Voorafgaande behandeling voor de indicatie die wordt onderzocht, met intentie om de kanker te bestrijden, waaronder:
 - a. Radiotherapie binnen 2 weken na geplande start van het onderzoeksmiddel (exclusief beperkte palliatieve bestraling).
 - b. Voorafgaande systemische chemotherapie binnen 2 weken na de geplande start van het onderzoeksmiddel. Let op: Gebruik van intrathecale chemotherapie is toegestaan volgens institutionale richtlijnen.
 - c. Eerdere monoklonale antilichaamtherapie binnen 4 weken na geplande start van het onderzoeksmiddel.
 - d. Eerdere therapie met kleine moleculen binnen 5 halfwaardetijden of 2 weken (afhankelijk van wat korter is) van de geplande start van het onderzoeksmiddel.
 - e. Autologe of allogene stamceltransplantatie binnen 100 dagen voor de geplande start van het onderzoeksmiddel.
 - f. Chimere antigeenreceptor (CAR) T-cel therapie binnen 100 dagen voorafgaand aan de start van het onderzoeksmiddel (binnen 60 dagen voor start studie medicatie voor fase 1b).
 - g. Gebruik van systemische corticosteroïden buiten de hieronder beschreven doseringslimieten en binnen de 14 dagen voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling, met uitzondering van die gebruikt als profylaxe voor radiodiagnostisch contrast. Patiënten met Centraal Zenuwstelsel Lymfoom (CNSL,

inclusief zowel primaire en secundaire CNSL): niet meer dan 40 mg/dag prednison, of equivalent, CNSL-patiënten die meer dan 20 mg/dag prednison of equivalent gebruiken, moeten gedurende 14 dagen klinisch stabiel zijn bij die dosis. Alle andere diagnoses: niet meer dan 20 mg/dag prednison of equivalent.

h. Gebruik van systemische immunosuppressiva dan systemische corticosteroiden voor welke medische conditie dan ook binnen 60 dagen, voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksmiddel.

i. Eerder behandeld met een BTK degrader.

- Actieve, ongecontroleerde auto-immuun hemolytische anemie of auto-immuun trombocytopenie.
- Patiënt heeft een van de volgende aandoeningen:
 - a. Myocardinfarct, onstabiele angina, onstabiele symptomatische ischemische hartziekte of plaatsing van een coronaire arteriële stent binnen 6 maanden van de geplande start van het onderzoeksmiddel.
 - b. Ongecontroleerde atriale fibrillatie of andere klinisch significante aritmieën, geleidingsafwijkingen of New York Heart Association (NYHA) klasse III of IV hartfalen binnen 6 maanden na de geplande start van het onderzoeksmiddel.
 - c. Trombo-embolische voorvallen (bijv. diepe veneuze trombose, longembolie of symptomatische cerebrovasculaire voorvallen), beroerte of intracraniële bloeding binnen 6 maanden na de geplande start van het onderzoeksmiddel.
 - d. Elke andere significante hartaandoening (bijv. pericardiale effusie, restrictieve cardiomyopathie, ernstige onbehandelde klepstenose, ernstige aangeboren hartziekte of aanhoudende ongecontroleerde hypertensie gedefinieerd als systolische bloeddruk > 160 mmHg of diastolische bloeddruk > 100 mmHg ondanks optimaal medisch beheer) binnen 6 maanden geplande start van het onderzoeksmiddel.
- Bloedingsdiathese of ander bekend risico op acuut bloedverlies.
- Geschiedenis van graad ≥ 2 bloeding binnen 28 dagen voor start met studie medicatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	02-10-2023
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	CTIS2023-510541-25-00
EudraCT	EUCTR2021-003125-29-NL

Register

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT05131022

NL78598.078.21