

IMPAHCT: Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 2b/3-dosisbereik- en bevestigingsonderzoek van 24 weken naar de veiligheid en werkzaamheid van AV-101 bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (PAH)

Gepubliceerd: 16-02-2022 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Het doel van het onderzoek is om een optimale dosis AV-101 vast te stellen, voornamelijk gebaseerd op de verandering in PVR, maar ook op andere bevindingen op het gebied van werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van het fase 2b-deel van het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54466

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IMPAHCT

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

Fase 2b

* Placebogecorrigeerde verandering ten opzichte van de baseline in week 24 voor

PVR, gemeten door RHC bij proefpersonen met PAH

Fase 3

* Placebogecorrigeerde verandering ten opzichte van de baseline in week 24 voor

6 MWD

Secundaire uitkomstmaten

Fase 2b

* Veranderingen in 6MWD in week 24 ten opzichte van de baseline

* Veranderingen in NT-proBNP in week 24 ten opzichte van de baseline

* Veranderingen in hemodynamische metingen (CI, mPAP, mRAP, and SvO2) in week

24 ten opzichte van de baseline

- * Incidentie van klinische verslechterende bijwerkingen tot en met week 24
- * Het bereiken van verbetering in de parameters van meerdere onderdelen
 - o Percentage proefpersonen die tijdens het bezoek verbetering in de parameters van meerdere onderdelen bereiken
 - o Tijd tot het bereiken van verbetering in de parameters van meerdere onderdelen
- * Verbetering in week 24 in de WHO-functieklasse status
- * Verandering in de REVEAL Lite 2.0-risicoscore in week 24 ten opzichte van de baseline
- * Veranderingen in levenskwaliteit in week 24 ten opzichte van de baseline

Andere fase 2b-eindpunten

- * Verandering ten opzichte van de baseline in week 24 voor Transthoracale Echo-parameters van de rechterventrikelfunctie
- * Verandering ten opzichte van de baseline in week 24 voor de Borg Dyspnea Index (BDI) onmiddellijk na de oefening
- * Farmacokinetische parameters (C max,ss , C min,ss , C avg , T max,ss , AUC 0-tau , CL/F ,ss , MRC max,ss en MR AUC0-tau)
- * Veiligheid en verdraagbaarheid van AV-101

Fase 3

- * Veranderingen in NT-proBNP in week 24 ten opzichte van de baseline
- * Tijd tot klinische verslechterende bijwerkingen
- * Het bereiken van verbetering in de parameters van meerdere onderdelen
 - o Percentage proefpersonen die tijdens het bezoek verbetering in de parameters

van meerdere onderdelen bereiken

o Tijd tot het bereiken van verbetering in de parameters van meerdere onderdelen

* Verbetering in week 24 in de WHO-functieklasse

* Verandering in de REVEAL Lite 2.0-risicoscore in week 24 ten opzichte van de baseline

* Veranderingen in levenskwaliteit in week 24 ten opzichte van de baseline

Andere fase 3-eindpunten

* Verandering ten opzichte van de baseline in week 24 voor Transthoracale

Echo-parameters van de rechterventrikelfunctie

* Verandering ten opzichte van de baseline in week 24 voor de Borg Dyspnea

Index (BDI) onmiddellijk na de oefening

* Farmacokinetische parameters

* Veiligheid en verdraagbaarheid van AV-101

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

PAH omvat een groep zeldzame, chronische cardiopulmonale ziekten met verschillende etiologieën die de gemeenschappelijke pathologische kenmerken van ongepaste celgroei delen, resulterend in een verhoogde weerstand tegen de bloedstroom door de pulmonale vasculatuur. WHO-classificatie Groep 1 PAH heeft een geschatte prevalentie van 15-50 gevallen per miljoen individuen en wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van pre-capillaire pulmonale hypertensie (mPAP ≥ 20 mmHg), een wiggedruk in de longslagader ≤ 15 mmHg en PVR > 3 Hout eenheden (Simonneau et al., 2019). In de Verenigde Staten worden elk jaar ongeveer 500 tot 1000 nieuwe gevallen van PAH gediagnosticeerd (National Organization for Rare Disorders, 2018).

De momenteel goedgekeurde therapieën voor PAH zijn allemaal voornamelijk direct

werkende pulmonale vasodilatoren (Badlam en Bull, 2017) die de onderliggende oorzaak van de ziekte zelf niet aanpakken. Hoewel goedgekeurde therapieën die als monotherapie of combinatietherapie worden toegediend, verbeteringen hebben laten zien in inspanningscapaciteit en pulmonale hemodynamiek en ziekteprogressie verminderen bij langdurige behandeling, pakken deze middelen niet specifiek de proliferatie van meerdere longceltypes aan en de daaropvolgende vasculaire remodellering die PAH veroorzaakt. Bovendien blijven de functionele beperking en overleving van PAH-patiënten op huidige therapieën onbevredigend (Galiè et al., 2016). 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 (McGoan 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.

Imatinibmesylaat (Gleevec® orale tabletten), een tyrosinekinaseremmer die momenteel is goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met chronische myeloïde leukemie, heeft therapeutisch significante verbeteringen aangetoond op zinvolle maatregelen in klinische onderzoeken met PAH-patiënten. Klinische werkzaamheid van oraal imatinibmesylaat bij de behandeling van PAH werd waargenomen bij een subgroep van PAH-patiënten in een fase 2-onderzoek (Ghofrani et al., 2010) en bevestigd bij functionele klasse II-IV-patiënten in het fase 3-IMPRES-onderzoek, waarin het primaire eindpunt, 6MWD, evenals secundaire eindpunten die PVR, mPAP, hartminuutvolume en NT-proBNP meten, vertoonden allemaal statistisch significante en therapeutisch relevante verbeteringen bovenop de maximale zorgstandaard (Hoeper 2013). Er werd echter een hoog percentage stopzettingen in combinatie met ondraaglijke bijwerkingen en bijwerkingen waargenomen bij orale toediening en imatinib werd nooit goedgekeurd voor PAH.

Bij therapeutische concentraties is imatinib een remmer van het Abelson murine leukemie virale oncogen homolog (ABL), Colony Stimulating Factor 1 Receptor (CSF1 R), KIT Proto-Oncogene Receptor Tyrosine Kinase (cKIT), Discoidin Domain Receptor (DDR), Lymphocyte-Specific Protein Tyrosine Kinase (LCK) en van bloedplaatjes afgeleide groeifactorreceptor kinasen (PDGFR) (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 rechtstreeks in het vaatstelsel en de invloed ervan op voorlopercellen, fibrotische signalering en herstel gemedieerd door DDR en ABL, evenals immuun ontregeling via LCK, CSF1 Ren KIT (Schermuly et al., 2005; Montani 2011; Rojo et al., 2019; Leitinger et al., 2014; en Rossy et al., 2012). Vanwege zijn antiproliferatieve effecten heeft

imatinib het potentieel om een ziektemodificerende therapie voor PAH te zijn.

Gezien de aangetoonde klinische werkzaamheid van oraal imatinibmesylaat bij PAH, ontwikkelt Aerovate 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 geven 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. Derhalve wordt verwacht dat AV-101 een effectieve en veilige therapeutische optie biedt voor PAH-patiënten, die zich onderscheidt van vaatverwijdende middelen vanwege een werkingsmechanisme dat de belangrijkste proliferatieve oorzaak van de ziekte aanpakt.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om een optimale dosis AV-101 vast te stellen, voornamelijk gebaseerd op de verandering in PVR, maar ook op andere bevindingen op het gebied van werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van het fase 2b-deel van het onderzoek. De optimale dosis zal worden opgenomen in het fase 3-gedeelte van het onderzoek, waar de placebogecorrigeerde verandering in 6MWD na 24 weken behandeling als het primaire eindpunt zal worden gebruikt. Met uitzondering van PVR (RHC) en 6MWD, zullen alle secundaire eindpunten vergelijkbaar zijn in fase 2b en 3 delen van het onderzoek. Alle proefpersonen krijgen de kans om deel te nemen aan een LTE-onderzoek na voltooiing van de placebogecontroleerde delen van onderzoek AV-101-002. Proefpersonen die placebo kregen in het fase 2b-deel van het onderzoek en die deelnemen aan het LTE-onderzoek, worden opnieuw gerandomiseerd naar een van de 3 actieve doses totdat de optimale dosis is geselecteerd. Ze zullen dan worden overgezet naar de optimale dosis terwijl ze doorgaan in de LTE.

Onderzoekopzet

De AV-101-002 studie bestaat uit drie delen met continue werving:

- Fase 2b - Fase 2b is voor placebogecontroleerde dosisrespons om 3 doses AV-101 (10 mg, 35 mg en 70 mg b.i.d.) en een placebo bij patiënten met PAH te evalueren gedurende 24 weken waaruit één optimale dosis zal worden geselecteerd, voornamelijk op basis van het effect op verandering in PVR en tevens veiligheid en verdraagbaarheid.
- Middelste deel - Dit is een placebogecontroleerd gedeelte om 3 doses AV-101 (10 mg, 35 mg en 70 mg b.i.d.) en een placebo bij patiënten met PAH te evalueren gedurende 24 weken, met 6MWD als het primaire eindpunt. Werving zal continu plaatsvinden tussen het voltooiën van de inschrijving in fase 2b en het selecteren van de optimale dosis.

- Fase 3 - Fase 3 is de bevestigende, placebogecontroleerde fase om 1 dosis AV-101 (optimale dosis) en een placebo bij patiënten met PAH te evalueren gedurende 24 weken, met 6MWD als het primaire eindpunt. De primaire fase 3-analyse van verandering in 6MWD zal ook proefpersonen omvatten met de optimale dosis die zijn ingeschreven tijdens het middelste deel.

Inschrijvingscriteria voor alle studiedelen zijn gelijk, met uitzondering van het volgende:

- Voor de Intermediaire en Fase 3-delen kunnen RHC-procedures die binnen 12 maanden na screening worden uitgevoerd, worden geaccepteerd onder voorwaarde dat de PAH medicijnen van de proefpersoon NIET veranderd zijn sinds de historische RHC.

Het activiteitschema is hetzelfde voor alle studiedelen, behalve dat er geen vereiste is voor een RHC van week 24 aan het einde van de tussenliggende en fase 3-delen van de studie. Bovendien zal de kwaliteit van leven vragenlijst van het onderzoek worden uitgevoerd in het fase 2b-gedeelte van het onderzoek met behulp van de emPhasis-10-enquete, terwijl PAH-SYMPACT zal worden gebruikt in het tussenliggende en fase 3-gedeelte van het onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen worden door de onderzoeker gevolgd volgens de klinische praktijk, met formele (volgens protocol) beoordelingen uitgevoerd tijdens het keuringsbezoek/insluitingsbezoek en bij bezoeken aan het ziekenhuis. Onderzoeksbezoeken vinden plaats bij keuring, op dag 1, in week 1, 4, 8, 12, 16 en 24. Er zal een (telefonisch) vervolfbezoek na 4 weken plaatsvinden na het bezoek aan het einde van de behandeling (EB) in week 24 als de proefpersoon niet met de LTE start. Proefpersonen die de onderzoeksbehandeling vóór week 24 beëindigen, moeten zo snel mogelijk naar de locatie terugkeren voor veiligheidsbeoordelingen. Als deze beoordeling niet overeenkomt met een gepland onderzoeksbezoek, wordt een bezoek bij vroegtijdige beëindiging (BVB) uitgevoerd. De proefpersonen moeten vervolgens doorgaan met onderzoeksbezoeken en -beoordelingen tot en met week 24 en met het veiligheidsvervolg. Als een proefpersoon zijn/haar toestemming intrekt voor vervolg tot week 24, dan moet deze zo snel mogelijk na de laatste dosis terugkeren voor een BVB en krijgt deze eveneens 4 weken na het VBV een veiligheidsvervolg. Testproduct, dosis en toedieningswijze: capsules met AV-101 of placebo in een poederinhalator voor toediening in de longen van de proefpersonen door inademing Fase 2b: capsulesterkte: 5 mg, 17,5 mg of 35 mg AV-101, of placebo toegediende doses (2 capsules): 10 mg, 35 mg of 70 mg AV-101, of placebo, b.i.d. Fase 3: optimale dosis AV-101 of placebo

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, MA 02451
US

Wetenschappelijk

Aerovate Therapeutics, Inc

930 Winter Street Suite M-500
Waltham, MA 02451
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• Man of vrouw tussen 18 en 75 jaar oud op het moment van het screeningsbezoek binnen 28 dagen voorafgaand aan dag 1.

2• Een diagnose van PAH die behoort tot een van de subgroepen van de NICE-classificatie van groep 1*:

- a. I/HPAH, PAH-CTD,
- b. PAH in verband met drugs en toxines (ten minste een jaar onder de hoede van de onderzoeker geweest zonder terugvallen van drugs- of toxine-/chemicaliënmisbruik),
- c. HIV-geassocieerd of
- d. PAH vanwege herstelde congenitale hartziekte (ten minste 1 jaar na reparatie).

*Exclusief patiënten met Portopulmonale hypertensie

3• Symptomen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) Functionele klasse II, III of IV

4• Voldoet aan alle volgende hemodynamische criteria door middel van een RHC bij de

studiescreening: mPAP $\geq$ 25 mmHg, PVR $>$ 400 dynes.sec/cm⁵ en PCWP $\leq$ 15 mmHg.

* Voor het fase 2b-deel: proefpersonen die binnen 30 dagen na het screeningsbezoek een RHC hebben gehad om pulmonale hypertensie te beoordelen, waarbij alle vereiste

protocolvariabelen zijn verzameld, en die werd uitgevoerd in dezelfde instelling als de locatie

van de onderzoeker, vereisen niet dat de screening/baseline RHC wordt uitgevoerd.

* Voor de tussen- en fase 3-delen kunnen RHC-procedures die binnen 12 maanden na de screening zijn uitgevoerd, worden geaccepteerd, mits de proefpersoon voldoet aan de vereisten van Inclusie criterium #5 voor stabiele PAK-achtergrondmedicatie.

5• Op een stabiele achtergrond van minimaal twee goedgekeurde PAK medicijnen bij het

screeningsbezoek, d.w.z. dezelfde PAK-medicatie gedurende ten minste 90 dagen en elke

PAH-medicatie in een stabiele dosis gedurende ten minste 30 dagen.

Goedgekeurde PAH-

medicatie omvat fosfodiësterase type 5 (PDE-5)-remmers, endothelinereceptorantagonisten

(ERA), oplosbare guanylaatcyclase (sGC)-stimulatoren en parenterale en orale prostacyclines

(inclusief prostanoïden en prostacyclinereceptoragonisten). Stabiliteit van parenterale

prostacyclines betekent een verandering van niet meer dan 10% in de afgelopen 30 dagen

vanaf het screeningsbezoek.

- 6• Voorgeschiedenis van een beademings-/perfusiescan (V/Q-scan), CT-angiogram of longarteriogram negatief voor chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH) op het moment van groep 1 PAH-diagnose (als de resultaten van een historische scan niet beschikbaar zijn, kan een van de gespecificeerde beeldvormingsprocedures worden uitgevoerd bij Screening).
- 7• De longfunctietests (spirometrie) mogen niet meer dan 24 weken vóór het screeningsbezoek worden uitgevoerd en moeten aan de volgende criteria voldoen:
 Geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (Forced Expiratory Volume, FEV1) $\geq$ 60% van de voorspelde normale en
 FEV1:Geforceerde vitale capaciteit (Forced Vital Capacity, FVC) ratio $\geq$ 0,60.
- 8• Moet een arteriële zuurstofverzadiging (SaO₂) in rust hebben van $\geq$ 90%, met of zonder aanvullende zuurstof, zoals gemeten door pulsoximetrie bij het screeningsbezoek.
- 9• Moet in staat zijn om een afstand van ten minste 100 m maar niet meer dan 475 m te lopen tijdens de 6-minutenlooptests tijdens de screening. Bovendien moet de deelnemer een stabiele baselinewaarde voor de 6-minutenlooptest hebben tussen de screening en het randomisatiebezoek.
- 10• In staat zijn om de studieprocedures te begrijpen en bereid zijn om de beperkingen van de studie na te leven. Bereid en in staat zijn om schriftelijk geïnformeerde toestemming te ondertekenen voorafgaand aan alle studiegerelateerde procedures.
- 11• Vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden, moeten ermee instemmen een zeer effectieve vorm van anticonceptie gedurende ten minste 28 dagen voorafgaand aan wanneer zij de eerste dosis van het onderzoek zullen krijgen geneesmiddel, en gedurende ten minste 30 dagen na voltooiing of stopzetting van de onderzoeksbehandeling (zeer effectieve vormen van anticonceptie worden beschreven in het protocol).
- 12• Bewijs van een negatieve test voor SARS-CoV-2, door PCR, bij het screeningsbezoek; proefpersonen met eerdere COVID-19-infectie kunnen worden ingeschreven, mits de PCR-test negatief is voor SARS-CoV-2 en ze geen chronische symptomen hebben als

gevolg van
COVID-19. COVID-19-tests kunnen worden uitgevoerd in het lokale laboratorium, volgens de richtlijnen van het centrum/de lokale richtlijnen of via het centrale laboratorium van de studie.

13• Is niet ingeschreven in een trainingsprogramma voor longrevalidatie binnen 12 weken

voorafgaand aan het screeningsbezoek en moet ermee instemmen om zich niet in te schrijven

voor een oefenprogramma voor longrevalidatie tijdens de screeningsperiode en de eerste 24 weken van de studie.

14• Indien momenteel ingeschreven in een oefenprogramma voor longrevalidatie gedurende meer

dan 12 weken op het moment van het screeningsbezoek, moet hij/zij ermee instemmen om het

huidige niveau van revalidatie gedurende de eerste 24 weken van de studie te handhaven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1• Neemt warfarine (of vitamine K-antagonisten), ondergaat een behandeling met direct oraal

antistollingsmiddel (DOAC) of dubbele antistollingstherapie binnen 2 weken voorafgaand aan

dag 1/randomisatie

2• Heeft pulmonale hypertensie (PH) behorend tot groep 2 tot en met 5 van de NICE-classificatie

van 2018 en Groep 1 gediagnosticeerd met Portopulmonale hypertensie.

3• Heeft een geschiedenis van linkerventriekeljectiefractie (LVEF) $\leq 40\%$ op echocardiogram

binnen 12 maanden na screening of klinisch significante ischemische, mitralis- of

aortaklepziekte, of constrictieve hartziekte, naar het oordeel van de onderzoeker

4• Bewijs van drie of meer (≥ 3) van de volgende risicofactoren voor linkerventrikelziekte/-disfunctie:

o Heeft bij de screening een BMI (Body Mass Index: lichaamsgewichtindex) van $\geq 30 \text{ kg/m}^2$

o Heeft een voorgeschiedenis van essentiële hypertensie

o Heeft een type diabetes mellitus

o Heeft historisch bewijs van belangrijke coronaire hartziekte (CAD), vastgesteld door een

van de volgende:

- Heeft een voorgeschiedenis van myocardinfarct
- Heeft een voorgeschiedenis van percutane coronaire interventie (PCI)
- Heeft angiografisch bewijs van CAD ($> 50\%$ stenose in ten minste één bloedvat)
- Heeft een positieve stresstest met beeldvorming
- Heeft eerdere coronaire arteriële chirurgie ondergaan
- Heeft een voorgeschiedenis van chronische stabiele angina of instabiele angina

5• Heeft in de afgelopen 3 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek geïnhaleerde prostacyclinen gebruikt

6• Heeft een voorgeschiedenis van chronische ongecontroleerde astma (proefpersonen die corticosteroïden gebruiken, mogen in de studie worden opgenomen)

7• Geschiedenis van een ziekte of aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, de resultaten van het onderzoek kunnen verwarren of een bijkomend risico voor de proefpersoon vormen door hun deelname in de studie

8• Is niet in staat om een inhalator te gebruiken of kan mogelijk tijdens elke doseringsperiode problemen hebben met het gebruik ervan

9• Deelnemen aan een klinische studie (bijvoorbeeld het bijwonen van vervolfbezoeken) of die een onderzoeksgeneesmiddel (nieuwe chemische entiteit) in de afgelopen 30 dagen voorafgaand aan het screeningsbezoek hebben ontvangen. Deelname aan strikt

observationele studies (Registries) is toegestaan op voorwaarde dat dit is goedgekeurd door

de Contract Research Organisatie (CRO) Medische Monitor.

10• Gedoneerd bloed, plasma of bloedplaatjes in de maand voorafgaand aan de screening of die gedoneerd hebben meer dan twee keer in de 12 maanden voorafgaand aan de eerste dosis

toediening van het onderzoeksgeneesmiddel of een bloedverlies van ≥ 400 ml binnen 2

maanden daarvoor tot Dag 1/Randomisatie

11• Deficiënte trombocytenfunctie, trombocytopenie $< 50 \times 10^9/l$ ($50 \times 10^3/\mu l$) bij het screeningsbezoek

12• Ongecontroleerde systemische arteriële hypertensie, systolisch > 180 mmHg of diastolisch $>$

110 mmHg bij het bezoek op dag 1/randomisatie

13• Heeft een QTcF > 450 msec voor mannen en > 470 msec voor vrouwen bij het

screeningsbezoek in afwezigheid van een goede bundeltakblok. (Als er sprake is van een verlenging van het QTcF-interval in de aanwezigheid van een bundeltakblok, moet de onderzoeker op basis van zijn klinische oordeel bepalen of de proefpersoon moet worden opgenomen. Deze gevallen moeten worden besproken met de medische monitor).

14• Heeft een voorgeschiedenis van lang QT-syndroom of Torsade de Pointes

15• Hemoglobine van < 80 g/L (8 g/dL) bij het screeningsbezoek

16• Heeft een serum ALT- of AST-laboratoriumwaarde die >3 x de bovengrens van normaal (ULN)

is bij het screeningsbezoek

17• Heeft ernstige nierinsufficiëntie (eGFR < 30 ml/min/1,73 m² bij de screening op basis van de CKD-EPI-vergelijking)

18• Heeft een ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-klasse C met of zonder cirrose) bij het screeningsbezoek

19• Heeft bekende bloedstollingsdeficiënties, erfelijke of verworven bloedstollingsstoornissen, factor XII, factor XIII; verminderde vorming van stollingsfactoren als gevolg van acute of chronische leverziekten, inefficiënte stolling, bijv. als gevolg van auto-antilichamen tegen stollingsfactoren zoals in lupus anticoagulans, gedissemineerde intravasculaire stolling (DIC) enz.

20• Heeft bewijs of voorgeschiedenis van ernstige bloeding of intracraniële bloeding

21• Heeft een voorgeschiedenis van verhoogde intracraniële druk

22• Significante voorgeschiedenis of allergie voor medicijnen zoals vastgesteld door de onderzoeker

23• Bekende of vermoede overgevoeligheid van het geneesmiddel voor een van de bestanddelen

van het onderzoeksgeneesmiddel (lactose intolerante proefpersonen worden toegelaten tot het onderzoek)

24• Klinisch relevante voorgeschiedenis of huidige psychologische afwijking (inclusief

alcoholmisbruik), psychiatrische of neurologische aandoening of autonome neuropathie, die

naar het oordeel van de onderzoeker het vermogen van de proefpersoon om deel te nemen in gevaar kan brengen

25• Recente grote chirurgische ingreep die naar het oordeel van de

onderzoeker het vermogen
van de proefpersoon om aan het onderzoek deel te nemen in gevaar
brengen
26• Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
27• SARS-CoV-2-vaccinatie ontvangen minder dan 1 week voorafgaand aan de
screening en tot
en met 4 weken na dag 1/randomisatie.
28• Chronische symptomen na COVID-19 (*Long Haulers*) bij screening

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	15-05-2023
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	N/A
Generieke naam:	imatinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2023
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2021-001910-13-NL

NCT05036135

NL79435.029.22