

APOLLO-B: Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 3-onderzoek in meerdere centra om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van patisiran bij patiënten met transthyretine-amyloïdose met cardiomyopathie (ATTR-amyloïdose met cardiomyopathie)

Gepubliceerd: 01-09-2020 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508364-29-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het beoordelen van de werkzaamheid van patisiran vergeleken met placebobehandeling op functionele capaciteit (6-minuten...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56106

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

APOLLO-B

Aandoening

- Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG

Synoniemen aandoening

Transthyretine-amyloïdose met cardiomyopathie (ATTR)

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Alnylam Pharmaceuticals, Inc

Overige ondersteuning: Alnylam Pharmaceuticals Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ATTR amyloïdose met cardiomyopathie, patisiran, siRNA

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in 6-MWT in maand 12.

Secundaire uitkomstmaten

- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de totale scoresamenvatting van de Kansas City-cardiomyopathie-vragenlijst (KCCQ-OS) in maand 12.
- Samengesteld eindpunt van mortaliteit door alle oorzaken, frequentie van cardiovasculaire (CV) voorvallen (CV-ziekenhuisopnames en dringende HF-bezoeken) en verandering ten opzichte van de uitgangswaarden in de 6-MWT gedurende de 12 maanden durende dubbelblinde periode.
- Samengesteld eindpunt van mortaliteit door alle oorzaken, frequentie ziekenhuisopnames door alle oorzaken en dringende HF-bezoeken gedurende de 36 maanden durende dubbelblinde periode.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Transthyretine (TTR) gemedieerde amyloïdose (ATTR amyloïdose) is een zeldzame,

ernstige, levensbedreigende, multisysteemziekte met erfelijke ATTR (hATTR) amyloïdose en wild-type ATTR (wtATTR) amyloïdose, die het gevolg zijn van respectievelijk erfelijke (genetische mutatie) of niet-erfelijke (veroudering) oorzaken. Bij ATTR amyloïdose leidt de afzetting van TTR in verschillende organen tot progressieve, chronisch invaliderende morbiditeit en mortaliteit. De meest voorkomende manifestaties van ATTR amyloïdose zijn polyneuropathie en cardiomyopathie (d.w.z. ATTR amyloïdose met cardiomyopathie).

De behandeling voor ATTR amyloïdose vereist een multidisciplinaire benadering met voornamelijk betrokkenheid van de specialisaties cardiologie, neurologie en gastro-enterologie. Hoewel er behandelingen zijn voor polyneuropathie die beschikbaar zijn voor patiënten met hATTR amyloïdose, zijn voor de meeste regio's momenteel geen behandelingen beschikbaar voor het cardiomyopathie fenotype voor de hATTR- of wtATTR-vormen. Palliatieve/symptomatische behandelingen gericht op specifieke symptomen, waaronder volumebeheersing en behandeling van hartritmestoornissen en stoornissen van het geleidingssysteem, waaronder cardiale pacemakers waar passend, zijn de hoekstenen van behandeling geweest, ondanks de beperkte werkzaamheid.

Patisiran is een klein interfererend RNA (siRNA) specifiek voor TTR, dat wordt geformuleerd in een hepatotrope lipide nanodeeltje (LNP) voor intraveneuze (IV) toediening.[Akinc 2010] Patisiran (ALN-TTR02; patisiran-LNP, hierna *patisiran* genoemd) is ontworpen om de leverproductie, van zowel wt als alle mutante vormen van TTR, significant te onderdrukken en heeft daarmee de potentie om amyloïdevorming te verkleinen en patiënten met ATTR amyloïdose kunnen hier baat bij hebben.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508364-29-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het beoordelen van de werkzaamheid van patisiran vergeleken met placebobehandeling op functionele capaciteit (6-minuten wandeltest [6-minute walk test, 6-MWT]) bij patiënten met ATTR amyloïdose met cardiomyopathie.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd (1:1), dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 3-onderzoek in meerdere centra ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van patisiran bij ongeveer 300 patiënten met ATTR amyloïdose (erfelijk of wt) met cardiomyopathie. Naar verwachting heeft ongeveer 20% van de onderzoekspopulatie hATTR (erfelijke ATTR) en 80% wtATTR. Bovendien zijn de patiënten bij de uitgangswaarde ofwel:

- Tafamidis naïef; of

- Gebruiken momenteel tafamidis (gedurende ≥ 6 maanden), met ziekteprogressie naar de mening van de onderzoeker. Deze groep wordt beperkt tot 30% van de totale inschrijving in het onderzoek.

Het onderzoek bestaat uit een screeningsperiode van maximaal 45 dagen, een 12 maanden durende dubbelblinde placebogecontroleerde periode, een 36 maanden durende, open-label verlengingsperiode (waarbij alle patiënten patisiran krijgen) en een opvolgingsperiode van 28 dagen.

Na de screening, tijdens de 12 maanden durende dubbelblinde periode, worden patiënten die in aanmerking komen voor deelname gerandomiseerd om elke 3 weken intraveneuze (IV) behandeling met patisiran of placebo te krijgen. Voorafgaand aan het ontvangen van het gerandomiseerd, dubbelblind onderzoeksgeneesmiddel (patisiran of placebo), om de kans op een infusiegerelateerde reactie (infusion related reaction, IRR) met patisiran te verkleinen, zullen alle patiënten ten minste 60 minuten vóór het begin van hun infuus premedicatie krijgen. Het onderzoeksgeneesmiddel zal worden toegediend als een IV-infuus van ongeveer 80 minuten.

Tijdens de 12 maanden durende open-label verlengingsperiode zullen alle patiënten behandeld worden met open-label patisiran.

Toediening van het onderzoeksgeneesmiddel op een andere locatie dan het onderzoekscentrum (bijv. thuis) kan als volgt worden toegediend:

- Dubbelblinde periode: patiënten die ≥ 2 doses van het onderzoeksgeneesmiddel hebben gekregen in het onderzoekscentrum zonder bewijs van IRR's of andere geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen die weerslag hebben op de veiligheid en verdraagbaarheid van het infuus, kunnen het onderzoeksgeneesmiddel op een andere locatie dan het onderzoekscentrum (bijv. thuis) toegediend krijgen, indien de van toepassing zijnde landelijke en lokale regelgeving dit toestaat. De toediening van het onderzoeksgeneesmiddel wordt uitgevoerd door een zorgverlener, getraind in het protocol en met toediening van premedicatie en infuus met het onderzoeksgeneesmiddel, onder toezicht van de onderzoeker.
- Open-label verlengingsperiode van 36 maanden: patiënten die ≥ 2 doses van open-label patisiran hebben gekregen in het onderzoekscentrum zonder bewijs van IRR's of andere geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen die weerslag hebben op de veiligheid en verdraagbaarheid van het infuus, kunnen patisiran op een andere locatie dan het onderzoekscentrum (bijv. thuis) toegediend krijgen, indien de van toepassing zijnde landelijke en lokale regelgeving dit toestaat. De toediening van patisiran wordt uitgevoerd door een zorgverlener, getraind in het protocol en met toediening van premedicatie en patisiran-infuus, onder toezicht van de onderzoeker.

Om de werkzaamheid van de behandeling met patisiran versus placebo te beoordelen bij patiënten met ATTR amyloïdose met cardiomyopathie, zal de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde op de 6-MWT worden beoordeeld in maand 12 (week 52-53) als het primaire eindpunt; deze beoordeling wordt ook uitgevoerd in maand 6 (week 25-26) en maand 9 (week 37-38) in de dubbelblinde

periode en tijdens de open-label verlengingsperiode. Het eerste secundaire eindpunt beoordeelt de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde op de KCCQ-OS-score in maand 12. In situaties waarbij een onderzoeksbezoek voor de werkzaamheid in maand 6, 9 en/of 12 niet in het onderzoekscentrum uitgevoerd kan worden vanwege de invloed van de coronaviruspandemie 2019 (COVID-19) op activiteiten in het onderzoekscentrum of op de mogelijkheid of bereidheid van de patiënt om naar het onderzoekscentrum te komen of hun vermogen om de geplande doses van het onderzoeksgeneesmiddel te ontvangen, moet de medische monitor zo snel mogelijk geraadpleegd worden om de juiste timing van de werkzaamheidsbeoordelingen van maand 6, 9 en/of 12 te bepalen. Na overleg met de medische monitor kunnen werkzaamheidsbeoordelingen voor dat bezoek als volgt worden verlengd: maand 6 tot dag 214; maand 9 tot dag 319; maand 12 tot dag 417, maar vóór de eerste dosis van open-label patisiran. Patiënten kunnen het dubbelblinde onderzoeksgeneesmiddel blijven ontvangen tot de werkzaamheidsbeoordeling van maand 12 is uitgevoerd.

De veiligheid wordt beoordeeld tijdens de dubbelblinde en open-label verlengingsperiode van het onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patisiran is een ribonucleïnezuur (RNA) interferentie (RNAi) therapeuticum dat bestaat uit een dubbelstrengs klein interfererend RNA (small interfering RNA, siRNA) dat zich richt op TTR-mRNA geformuleerd in een lipide nanodeeltje (lipid nanoparticle, LNP). Patisiran is een steriele formulering van ALN-18328 (siRNA gericht op TTR) geformuleerd als LNP's met lipide hulpstoffen (1,2-dilinoleyloxy-N, N-dimethylpropylamine [DLin-MC3-DMA], 1,2-distearoyl-sn-glycero-3-fosfocholine (DSPC), cholesterol en PEG2000-C-DMG) in isotone zoutoplossing met fosfaatbuffer. Alle patiënten krijgen, vóór toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, premedicatie om het risico op IRR's te verkleinen. Een IV-infuus met het dubbelblinde onderzoeksgeneesmiddel (patisiran 0,3 mg/kg of placebo) wordt elke 3 weken $\pm$ 3 dagen toegediend onder toezicht van het centrupersoneel. De dosering is gebaseerd op het feitelijke lichaamsgewicht. Voor patiënten die $\geq$ 100 kg wegen is de maximale aanbevolen dosis patisiran 30 mg. De laatste dosis van het dubbelblinde onderzoeksgeneesmiddel wordt in week 51 toegediend en de eerste dosis open-label patisiran wordt 3 weken later (in week 54) toegediend en daarna elke 3 weken ($\pm$ 3 dagen) gedurende de rest van het onderzoek. Open-label patisiran wordt toegediend volgens het schema en de dosis, zoals hierboven beschreven voor dubbelblinde patisiran. Referentiebehandeling, dosis en toedieningswijze Het controlegeneesmiddel voor dit onderzoek is een placebo (normale zoutoplossing 0,9% voor IV-toediening). Het controlegeneesmiddel wordt door een centrale leverancier verstrekt (of, indien nodig, door een plaatselijke leverancier, met voorafgaande goedkeuring van de sponsor).

Inschatting van belasting en risico

Deze bijwerkingen komen zeer vaak voor (treden op bij 1 op de 10 mensen of meer):

- Zwelling van de handen of voeten (perifeer oedeem)

Deze bijwerkingen komen vaak voor (treden op bij 1 op de 10 mensen):

- Pijn in de gewrichten (artralgie)
- Spierspasmen
- Indigestie (dyspepsie)
- Kortademigheid (dyspneu)
- Roodheid van de huid (erytheem)
- Duizelig of zwak voelen (vertigo)
- Verstopte neus of loopneus (rinitis)
- Irritatie of infectie van de luchtwegen (sinusitis, bronchitis)
- Infusiegerelateerde reactie
- Laag vitamine A-gehalte

Patisiran kan ook bijwerkingen hebben die nog onbekend zijn. Als er zich in de loop van het onderzoek belangrijke nieuwe risico's voordoen die de patients bereidheid tot deelname kunnen beïnvloeden, wordt hij/zij zo snel mogelijk op de hoogte gesteld.

Metingen

- Bloedafname: Bloedafnames kunnen pijn of blauwe plekken veroorzaken. De hoeveelheid bloed die bij de patient wordt afgenomen tijdens een enkel bezoek zal tussen ongeveer 4 ml en 16 ml liggen. In totaal zullen we bij de patient ongeveer 147 ml bloed afnemen. Deze hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen. Ter vergelijking: bij de bloedbank wordt 500 ml bloed per keer afgenomen.
- Een hartfilmpje (ecg) maken: Er worden plakkertjes op uw borst, armen en benen geplakt zodat de elektrische activiteit van uw hart kan worden gemeten. Er kan lichte huidirritatie ontstaan door de lijm die op de plakkertjes wordt gebruikt.
- Echocardiogram (ECHO): Er wordt gel op zijn/haar borst aangebracht (dit kan koud aanvoelen) en er wordt met een sonde over zijn/haar borst bewogen. Er kan een klein ongemak zijn omdat de patient tijdens de test in één positie moeten blijven liggen.

Infusiegerelateerde reacties komen zeer vaak voor (bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- Maagpijn
- Misselijkheid (braakneigingen)
- Lichaamspijn of pijn, waaronder pijn in de rug, nek of gewrichten
- Hoofdpijn
- Vermoeidheid
- Koude rillingen
- Duizeligheid
- Hoesten, kortademigheid of andere ademhalingsproblemen
- Rood worden van het gezicht of lichaam (blozen), warm worden van de huid, huiduitslag of jeuk
- Ongemak op de borst of pijn op de borst

- Snelle hartslag
- Lage of hoge bloeddruk
- Flauwvallen
- Pijn, roodheid, brandend gevoel of zwelling op of nabij de infusieplaats

Laag vitamine A-gehalte

Behandeling met patisiran verlaagt de hoeveelheid vitamine A in uw bloed. U moet elke dag een vitaminesupplement nemen. U mag niet meer dan de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid vitamine A innemen. Uw vitamine A-niveaus worden gemeten aan de hand van een bloedtest voordat u met het onderzoek begint.

Dunner worden van de botten

Patiënten met ATTR-amyloïdose kunnen risico lopen op dunner worden van de botten (osteoporose), wat kan leiden tot een verhoogd risico op het breken van een bot. Langdurig gebruik van dexamethason kan bijkomende effecten op het bot hebben. Als onderdeel van uw algemene medische zorg voor ATTR-amyloïdose kan uw onderzoeksarts een behandeling aanbevelen voor de preventie en vroege behandeling van osteoporose.

Contactpersonen

Publiek

Alnylam Pharmaceuticals, Inc

Third Street 300
Cambridge 02142
US

Wetenschappelijk

Alnylam Pharmaceuticals, Inc

Third Street 300
Cambridge 02142
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. Leeftijd 18 (of leeftijd voor wettelijke toestemming, afhankelijk van wat ouder is) tot en met 85 jaar.
2. Gedocumenteerde diagnose van ATTR amyloïdose met cardiomyopathie, geclassificeerd als hATTR amyloïdose met cardiomyopathie of wtATTR amyloïdose met cardiomyopathie:
Erfelijke ATTR amyloïdose met cardiomyopathie, gediagnosticeerd op basis van het voldoen aan elk van de volgende criteria:
 - a. Pathogene TTR-mutatie, overeenkomend met hATTR.
 - b. Bewijs van betrokkenheid van het hart aan de hand van echocardiografie, met een einddiastolische interventriculaire septale wanddikte >12 mm (op basis van centrale echocardiogram bij screening).
 - c. Amyloïde afzettingen in cardiaal of niet-cardiaal weefsel (bijv. vetaspiraats, speekselklier, bindweefselband mediane zenuw) bevestigd door Congo Red-kleuring (of equivalent) OF technetium (99mTc)-scintigrafie (99mTc-3,3-difosfaat-1,2-propanodicarboxyzuur [DPD-Tc], 99 mTc-pyrofosfaat [PYP-Tc] of 99 mTc-hydroxymethyleendifosfaat [HMDP]) met hartopname van graad 2 of 3, als monoklonale gammopathie van onbepaalde significantie (MGUS) is uitgesloten.
 - d. Bevestiging bij MGUS TTR-eiwit in weefsel met immunohistochemie (IHC) of massaspectrometrie.Wild-type ATTR amyloïdose met cardiomyopathie, gediagnosticeerd op basis van het voldoen aan elk van de volgende criteria:
 - a. Afwezigheid van pathogene TTR-mutatie.
 - b. Bewijs van cardiale betrokkenheid aan de hand van echocardiografie, met een einddiastolische interventriculaire septale wanddikte >12 mm (op basis van centrale echocardiogram bij screening).
 - c. Amyloïde afzettingen in hartweefsel met TTR-precursoridentificatie aan de hand van IHC, massaspectrometrie OF technetium (99mTc)-scintigrafie (99mTc-3,3-difosfaat-1,2-propanodicarboxyzuur [DPD-Tc], 99mTc-pyrofosfaat [PYP-Tc] of 99mTc-hydroxymethyleendifosfaat [HMDP]) met hartopname van graad 2 of 3, als MGUS is uitgesloten.

- d. Bevestig bij MGUS TTR-eiwit in hartweefsel met IHC of massaspectrometrie
3. Medische voorgeschiedenis van HF met ten minste 1 eerdere ziekenhuisopname voor HF (niet vanwege aritmie of een geleidingssysteemstoornis behandeld met een permanente pacemaker) OF klinisch bewijs van HF (met of zonder ziekenhuisopname) dat zich manifesteert door tekenen en symptomen van volume-overbelasting of verhoogde intracardiale druk (bijv. verhoogde centraal-veneuze druk, kortademigheid of tekenen van pulmonale verstopping op röntgenopname of auscultatie, perifeer oedeem) waarvoor momenteel behandeling met een diureticum vereist is.
4. Patiënt voldoet aan één van de volgende criteria:
- a. Tafamidis-naïef; naast patiënten die nooit tafamidis hebben genomen, zullen degenen die gedurende in totaal ≤ 30 dagen tafamidis hebben gekregen en in de 6 maanden voorafgaand aan de baseline geen tafamidis hebben gekregen, worden beschouwd als tafamidis-naïef en in aanmerking komend voor het onderzoek.
 - b. Momenteel op tafamidis (gedurende ≥ 6 maanden) en heeft aangetoonde ziekteprogressie, bepaald door de onderzoeker. (Op het moment van toetreding tot het onderzoek moet de behandeling met tafamidis voor ATTR amyloïdose met cardiomyopathie volgens het etiket van in de handel verkrijgbaar tafamidis plaatsvinden, aan de goedgekeurde dosis in het land van gebruik.)
5. De patiënt is klinisch stabiel, zonder CV-gerelateerde ziekenhuisopname in de 6 weken voorafgaand randomisatie, beoordeeld door de onderzoeker.
6. In staat om ≥ 150 m te wandelen bij de 6-MWT bij screening.
7. NT-proBNP >300 ng/l en <8500 ng/l bij screening; NT-proBNP >600 ng/l en <8500 ng/l bij screening bij patiënten met permanent of aanhoudend atriumfibrilleren.
8. De patiënt is in staat en bereid om de onderzoeksvereisten te begrijpen en na te leven en schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven; de patiënt gaat akkoord met ondertekening van het formulier voor vrijgave van medische dossiers voor het verzamelen van vitale status.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1. Heeft bekende primaire amyloïdose (AL) of leptomeningeale amyloïdose.
- 2. NYHA-klasse III EN ATTR amyloïdose in stadium 3 (gedefinieerd als NT proBNP >3000 ng/l en geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] <45 ml/min/1,73 m²). [Gillmore 2018]
- 3. NYHA-klasse IV bij het screeningbezoek.
- 4. Heeft een score van IIIa, IIIb of IV voor polyneuropathische invaliditeit (PND) (wandelstok of stok benodigd om te wandelen of rolstoelgebonden) bij het screeningbezoek.
- 5. Heeft een of meer van de volgende laboratoriumbeoordelingen bij screening:
 - a. Aspartaataminotransferase (ASAT) en/of alanine-aminotransferase (ALAT) $\geq 2,0 \times$ de bovengrens van normaal (ULN).
 - b. Totaal bilirubine $\geq 2 \times$ ULN.

- c. Internationaal genormaliseerd ratio (INR) *1,5 (tenzij de patiënt een antistollingstherapie gebruikt, in welk geval uitsluiting geldt bij INR *3,5).
6. Heeft eGFR <30 ml/min/1,73 m² (aan de hand van de formule Modification of Diet in Renal Disease [MDRD]).
7. Heeft bekende infectie met het humaan immunodeficiëntievirus; of bewijs van huidige of chronische infectie met hepatitis C-virus of hepatitis B-virus.
8. Tafamidis-naïeve patiënten (bij de baseline) voor wie de onderzoeker actief de behandeling met tafamidis plant of anticipeert tijdens de 12 maanden durende dubbel blinde periode, rekening houdend met klinische status, patiëntvoorkeur en/of de beschikbaarheid van tafamidis in de handel.
9. Neemt momenteel diflunisal; bij eerder gebruik van dit middel moet een uitwasperiode van ten minste 30 dagen voorafgaand aan toediening (dag 1) hebben plaatsgevonden.
10. Neemt momenteel doxycycline, ursodeoxycholinezuur of tauro-ursodeoxycholinezuur; bij eerder gebruik van een van deze middelen moet een uitwasperiode van 30 dagen voorafgaand aan toediening (dag 1) voltooid zijn.
11. Kreeg eerdere TTR-verlagende behandeling (inclusief patisiran) of nam deel aan een gentherapieonderzoek voor hATTR amyloïdose.
12. Huidige of toekomstige deelname aan een ander experimenteel apparaat- of geneesmiddelonderzoek, gepland om tijdens deze studie plaats te vinden, of ontvangst van een experimenteel middel of apparaat in de 30 dagen (of 5 halfwaardetijden van het experimentele geneesmiddel, afhankelijk van wat langer is) voorafgaand aan toediening (dag 1). In het geval van experimentele TTR-stabilisatiemiddelen is een uitwasperiode van 6 maanden voorafgaand aan toediening (dag 1) vereist; dit geldt niet voor patiënten die tafamidis gebruiken bij de baseline (volgens inclusie criterium 4).
13. Vereist chronische behandeling met niet-dihydropyridine calciumkanaalblokkers (bijv. verapamil, diltiazem).
14. Andere niet-TTR-cardiomyopathie, hypertensieve cardiomyopathie, cardiomyopathie door hartklepziekte of cardiomyopathie door ischemische hartziekte (bijv. eerder myocardinfarct met gedocumenteerde voorgeschiedenis van veranderingen in hartenzymen en elektrocardiogram [ECG]).
15. Heeft niet-amyloïde ziekte die tests voor lichaamsbeweging beïnvloedt (bijv. ernstige chronische obstructieve longziekte, ernstige artritis of perifere vaatziekte die invloed heeft op ambulatie).
16. Recente of geplande orthopedische procedure tijdens de dubbelblinde periode (bijv. operatie aan onderste extremiteiten of rug) die de 6-MWT zou kunnen beïnvloeden.
17. Instabiel congestief hartfalen (CHF) (bijv. geen aanpassing van diuretica op het moment van screening vereist om optimale behandeling van CHF te bereiken).
18. Had acuut coronair syndroom of instabiele angina in de afgelopen 3 maanden.
19. Heeft voorgeschiedenis van aanhoudende ventriculaire tachycardie of beëindigd ventrikelfibrilleren.
20. Heeft voorgeschiedenis van atrioventriculaire nodale of sinoatriale nodale disfunctie waarvoor een pacemaker geïndiceerd is, maar zal niet worden geplaatst.

21. Heeft aanhoudende verhoging van systolische (*180 mmHg) en diastolische (*100 mmHg) bloeddruk die door de arts als ongecontroleerd wordt beschouwd.
22. Heeft onbehandelde hypo- of hyperthyreoïdie.
23. Eerdere of geplande hart-, lever- of andere orgaantransplantatie.
24. Had een maligniteit in de afgelopen 5 jaar, met uitzondering van basaal- of plaveiselcelcarcinoom van de huid of carcinoom in situ van de cervix die met succes is behandeld.
25. Heeft andere medische aandoeningen of comorbiditeiten heeft die naar het oordeel van de onderzoeker de naleving van het onderzoek of de interpretatie van gegevens zouden verstoren of naar het oordeel van de onderzoeker de veiligheid van de patiënt in gevaar zouden brengen.
26. Heeft een voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheid (bijv. anafylaxie) voor een of meer van de hulpstoffen in patisiran. Zie ook exclusie criterium 11, dat alle patiënten met eerdere TTR verlagende behandeling, inclusief patisiran, uitsluit
27. Is niet bereid om tijdens de studieperiode aan de anticonceptie eisen te voldoen, zoals beschreven in paragraaf 5.5.1.
28. Vrouwelijke patiënt is zwanger of geeft borstvoeding.
29. Heeft een bekende voorgeschiedenis van alcoholmisbruik in de afgelopen 2 jaar of dagelijks zwaar alcoholgebruik (meer dan 14 eenheden alcohol per week voor vrouwen, meer dan 21 eenheden alcohol per week voor mannen [eenheid: 1 glas wijn [125 ml] = 1 borrelglasje sterkedrank = * pint bier]);
30. Voorgeschiedenis van drugsmisbruik in de afgelopen 5 jaar die naar het oordeel van de onderzoeker de naleving van onderzoeksprocedures of opvolgingsbezoeken zou verstoren.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	15-03-2021
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-09-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	CTIS2023-508364-29-00
EudraCT	EUCTR2019-001458-24-NL
CCMO	NL74788.000.20