

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, dosisbepalende, placebogecontroleerde fase 2a-evaluatie van de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van PLN-74809 bij deelnemers met primaire scleroserende cholangitis (PSC) en vermoede leverfibrose (INTEGRIS-PSC)

Gepubliceerd: 31-08-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van PLN 74809 bij deelnemers met PSC en vermoede leverfibrose

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56399

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PLN-74809-PSC-203

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

primaire scleroserende cholangitis (PSC) en vermoede leverfibrose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pliant Therapeutics Inc.,

Overige ondersteuning: Pliant Therapeutics INC.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: primaire scleroserende cholangitis, van de veiligheid, verdraagbaarheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de aard en het aandeel van bijwerkingen tussen PLN-74809 en placebogroepen (beschrijvend).

Veiligheidsgegevens van alle deelnemers die ten minste één dosis onderzoeksgeneesmiddel hebben gekregen, zullen worden opgenomen in de uiteindelijke veiligheidsanalyse. Verdere details van de veiligheidsanalyses zullen in het SAP worden verstrekt. AE's worden verzameld vanaf het moment dat de deelnemer de ICF ondertekent tot het laatste studiebezoek. Tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE's) worden gedefinieerd als bijwerkingen die optraden of in ernst verergerden na de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.

Bijwerkingen worden gecodeerd met behulp van de Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA®). Alle bijwerkingen worden beoordeeld op ernst volgens de CTCAE-indelingsschaal en gerangschikt op deelnemer en samengevat op basis van de laatste behandeling die is uitgevoerd bij het begin van de

bijwerking. Alle AE's worden gerangschikt op deelnemer en samengevat door de laatste behandeling die is uitgevoerd bij het begin van bijwerking.

De incidentie van bijwerkingen, de incidentie van TEAE's, de incidentie van behandelingsgerelateerde bijwerkingen en de ernst van bijwerkingen zullen worden samengevat per systeem / orgaanklasse, voorkeursterm en maximale ernst. In gevallen waarin een deelnemer meerdere voorvallen van dezelfde gebeurtenis meldt (voorkeursterm), wordt de grootste ernst in de samenvatting opgenomen. Het aantal en percentage deelnemers met SAE's en behandelingsgerelateerde SAE's en deelnemers die zich voortijdig terugtrekken vanwege een AE worden in tabelvorm weergegeven op basis van studiebehandeling en dosis.

Klinische laboratoriumtestparameters worden beoordeeld met behulp van de CTCAE-indelingsschaal voor individuele deelnemers en waarden buiten het referentiebereik worden gemarkeerd. De incidentie van tijdens de behandeling optredende laboratoriumafwijkingen zal worden samengevat per ernst en behandelgroep. Voor elke parameter worden samenvattende statistieken berekend voor elke meting en samengevat per behandeling en dosis.

Individuele ECG-resultaten worden voor elke deelnemer vermeld. Samenvattingen van ECG's per behandeling en dosis zullen veranderingen ten opzichte van de basislijn voor elke parameter bevatten. Metingen van vitale functies, andere laboratoriumtesten, gelijktijdige medicatie, medische geschiedenis en

veranderingen in lichamelijk onderzoek op elk tijdstip worden door de deelnemer vermeld. Het aantal en percentage deelnemers met afwijkende ECG's worden per behandeling samengevat en dosis.

Gelijktijdige medicatie wordt gecodeerd aan de hand van het meest actuele geneesmiddelenwoordenboek van de Wereldgezondheidsorganisatie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire farmacokinetische eindpunten

Plasma PLN-74809-concentraties (totale en ongebonden concentraties) op elk bemonsteringstijdstip zullen worden gepresenteerd in lijsten en beschrijvende samenvattende statistieken per dosis en bezoek. De gegevens worden ook grafisch weergegeven.

Verdere details van de analyses zullen worden verstrekt in het SAP dat moet worden voorbereid en overeengekomen voorafgaand aan de definitieve *databasevergrendeling* aan het einde van het onderzoek. Het PK-analyseplan en -rapport kunnen indien nodig afzonderlijk van het SAP worden opgesteld

Verkennde eindpunten

Absolute en relatieve veranderingen van baseline tot week 12 in biomarkers voor leverfibrose (inclusief PRO-C3 en ELF) en in ALP zullen in numerieke en

grafische vormen worden weergegeven per behandeling en dosis met behulp van gegevens van de tijdstippen gespecificeerd in het Schedule of Events (Bijlage 1 van protocolversie 1.0 van 14 december 2020).

Veranderingen van baseline tot week 12 in op magnetische resonantie (MR) gebaseerde leverbeeldvorming zullen ook worden geëvalueerd, evenals veranderingen in PRO's. Meer details zullen worden verstrekt in het statistische analyseplan.

Urine-, plasma- en serummonsters worden geanalyseerd op biomarkers (aanwezigheid of werkelijke concentratie). Deze monsters zullen worden gebruikt om de niveaus van deze markers bij deelnemers en de relatie tussen deze markers te bepalen. De resultaten worden gepresenteerd in lijsten, beschrijvende samenvattende statistieken en in grafische vorm per behandeling en dosis en uitgedrukt als de relatieve verandering (en / of absoluut) voor elke deelnemer.

Bovendien kunnen relaties tussen PK en PD verkennend worden geëvalueerd en grafisch worden weergegeven.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pliant Therapeutics, Inc. (Pliant) ontwikkelt PLN-74809 voor de behandeling van primaire sclerose cholangitis (PSC), een zeldzame, idiopathische, cholestatische leverziekte die wordt gekenmerkt door galontsteking en progressieve fibrose. Na verloop van tijd ontwikkelt deze gal- en

leverontsteking zich tot ernstige en vaak fatale levercomplicaties zoals cirrose, portale hypertensie en leverziekte in het eindstadium. Meer dan 50% van de patiënten heeft een levertransplantatie nodig binnen 10 tot 15 jaar na de diagnose; terugkeer van de ziekte na transplantatie komt echter vaak voor. Patiënten met PSC lopen een groter risico op het ontwikkelen van bepaalde kankers in de hepatobiliaire regio's, met cholangiocarcinoom (CCA), de meest voorkomende vorm, met een levenslang risico van 5% tot 20%. Eenmaal gediagnosticeerd met CCA, is de totale overleving na 5 jaar slecht, variërend van 20% tot 68%. Hoewel de progressie van PSC over het algemeen langzaam is, vertoont de ziekte een zeer variabel natuurlijk verloop, geassocieerd met leeftijd bij diagnose, geslacht en subtypes van ductale en inflammatoire darmaandoeningen (IBD). Hoewel de etiologie van PSC grotendeels onbekend is, zijn er sterke associaties gemaakt met zowel omgevingsfactoren als genetische risicofactoren. De karakteristieke galontsteking en -beschadiging die bij PSC wordt waargenomen, kan het gevolg zijn van blootstelling aan de omgeving en microbiële trauma's in de darm die predisponerende genetische routes veroorzaken, die bijdragen aan aanhoudende beschadiging van cholangiocyten, de cellen die de galwegen bekleden. Gelijktijdige auto-immuunziekte bij patiënten met PSC komt ook vaak voor. De meeste gevallen van PSC zijn geassocieerd met IBD, voornamelijk colitis ulcerosa, en IBD is een belangrijke risicofactor voor de ontwikkeling van PSC. In een analyse van genotype-gegevens met hoge dichtheid van tienduizenden individuen van Europese afkomst, bleken veel van de genetische risicovarianten voor PSC te worden gedeeld met colitis ulcerosa. Patiënten met PSC hebben ook een hoog levenslange risico op het ontwikkelen van gastro-intestinale maligniteiten. Er is momenteel geen goedgekeurde medische behandeling voor PSC. Ziektemanagement beperkt zich tot ondersteunende maatregelen, die de progressie van de ziekte niet aanpakken. Ursodeoxycholzuur (UDCA), een gevestigde behandeling voor primaire biliaire cirrose (PBC), wordt ook vaak gebruikt voor de behandeling van PSC. Klinische onderzoeken naar het gebruik ervan bij patiënten met PSC hebben echter magere en onduidelijke resultaten opgeleverd. Bovendien is langdurig gebruik van UDCA controversieel vanwege het toegenomen aantal ernstige ongewenste voorvallen (SAE's), waaronder overlijden en de noodzaak van levertransplantatie bij toediening in hoge doses. Hoge doses UDCA zijn ook in verband gebracht met de ontwikkeling van colorectale neoplasie bij patiënten met colitis ulcerosa of PSC. Er blijft dus een aanzienlijke onvervulde medische behoefte aan effectieve therapieën voor PSC.

Doel van het onderzoek

Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van PLN 74809 bij deelnemers met PSC en vermoede leverfibrose

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, dosisbepalend,

placebogecontroleerd fase 2a-onderzoek met parallelle groepen voor het evalueren van de veiligheid, verdraagbaarheid en FK van eenmaal daagse (QD) behandeling met PLN 74809 gedurende bij mannelijke en vrouwelijke deelnemers van 18 tot 75 jaar met een bevestigde diagnose van PSC van de grote galwegen en vermoede leverfibrose. Deelnemers met stabiele infectieuze darmziekte (IBD) kunnen in aanmerking komen. Het onderzoek omvat een screeningsperiode van maximaal 42 dagen, een behandelingsperiode van 12 weken (deel 1 en deel 2) of 24-48 weken (deel 3) en een follow-upperiode na behandeling van 4 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel 1: Deelnemers krijgen gedurende 12 weken eenmaal daags 40 mg PLN-74809 of een bijpassende placebo Deel 2: Deelnemers krijgen gedurende 12 weken eenmaal daags 80 or 160 mg PLN-74809 of een bijpassende placebo Deel 3: Deelnemers krijgen minimaal voor 24 weken en maximal voor 48 weken eenmaal daags 320 mg PLN-74809 of een bijpassende placebo

Inschatting van belasting en risico

Bijwerkingen van PLN-74809

Het onderzoeksmedicijn PLN-74809 bevindt zich in een onderzoeksfase, dus het kan nadelige effecten (bijwerkingen) hebben die op dit moment niet bekend zijn. Zoals bij elke nieuwe medicatie bestaat het risico dat er onverwachte bijwerkingen optreden. Bijna alle medicijnen, zowel oude als nieuwe, kunnen ernstige reacties veroorzaken. In een eerdere eerste studie bij mensen ontvingen gezonde deelnemers PLN-74809 in doses tot 75 mg (als een enkele dosis) en 40 mg (als meervoudige doses). De onderzoeksmedicatie werd goed verdragen en had een acceptabel veiligheidsprofiel. Tot op heden is PLN-74809 toegediend aan 84 gezonde deelnemers in 2 voltooide klinische onderzoeken, hetzij als enkelvoudige doses (eenmalig) tussen 15 en 75 mg, hetzij als meerdere doses (tot twee weken) tussen 10 en 40 mg. Eén (1) ernstige ongewenste voorval (SAE) is gemeld in een lopend klinisch onderzoek. De SAE was een ernstige intraveneuze infectie op de katheterplaats.

Aangezien de veiligheid en verdraagbaarheid van PLN-74809 nog steeds wordt onderzocht; niet alle bijwerkingen en risico's zijn bekend. Als deelnemers deel uitmaken van een groep die PLN-74809 ontvangt, is er geen garantie dat ze de bovenstaande bijwerkingen zullen ervaren en is het mogelijk dat deelnemers andere bijwerkingen hebben die ernstiger kunnen zijn. Bovendien kunnen de symptomen van PSC niet verbeteren of zelfs verergeren.

Placebo-risico's

Als deelnemers deel uitmaken van de groep die is toegewezen aan de placebo, zijn er geen verwachte bijwerkingen; ze kunnen echter bijwerkingen ervaren die verband houden met de onderzoeksprocedures. Bovendien is het mogelijk dat hun

symptomen van PSC niet verbeteren of zelfs verergeren.

Allergische reacties

Zoals bij het nemen van medicijnen, bestaat er een risico op allergische reacties. Als deelnemers een zeer ernstige allergische reactie hebben, lopen ze mogelijk het risico op overlijden. Enkele symptomen van allergische reacties zijn: kortademigheid, jeukende uitslag (netelroos) of zwelling, blozen (warm aanvoelen), lage bloeddruk en trage hartslag. Als ze een allergische reactie hebben, moeten ze dit onmiddellijk aan de onderzoeksarts of het onderzoekspersoneel vertellen.

Bloedafname

De risico's van bloedafname zijn onder meer flauwvallen en pijn, blauwe plekken, zwelling of zelden een infectie op de plaats waar de naald werd ingebracht. Deze ongemakken zijn van korte duur en van voorbijgaande aard. Het totale volume dat tijdens uw deelname aan dit onderzoek moet worden verzameld, is ongeveer 243 ml (ongeveer 1 kopje).

Elektrocardiogram

Huidirritatie door de ECG-elektrodepads of pijn bij het verwijderen van de pads zijn mogelijke bijwerkingen.

Vasten

Deelnemers wordt gevraagd te vasten (geen eten of drinken behalve water) gedurende ten minste 8 uur vóór studiebezoeken waar bloed moet worden afgenomen voor laboratoriumtests, en gedurende 4 uur voordat ze de FibroScan® en MR-gebaseerde leverbeeldvorming ondergaan. Vasten kan duizeligheid, hoofdpijn, maagklachten of flauwvallen veroorzaken. Als ze zich flauw voelen, moeten ze dit onmiddellijk aan de onderzoeksarts of het onderzoekspersoneel vertellen.

FibroScan®

Het Fibroscan®-apparaat wordt gebruikt op het oppervlak van de huid van de deelnemer en is pijnloos. Ze kunnen een lichte druk voelen wanneer het apparaat op de huid wordt gedrukt. Ze kunnen geen Fibroscan® krijgen als ze een implanteerbaar apparaat hebben, zoals een pacemaker.

MRI-gebaseerde leverbeeldvorming

MRI-scanners gebruiken een grote magneet en radiogolven om foto's te maken van de lever van de deelnemers. Er zijn geen risico's bekend van blootstelling aan de magnetische velden in een MRI. Deelnemers mogen geen MRI ondergaan als u een pacemaker, metalen hartklep (pen) of bepaalde soorten metalen aneurysma clips heeft. Deelnemers mogen geen MRI ondergaan als ze elektronische infuuspompen of andere metalen onderdelen in lichaam, hoofd of ogen hebben geïmplant. Tijdens de MRI zullen ze plat op een tafel liggen die in een horizontale buis zal bewegen die zich in een grote magneet bevindt. Hierdoor kunnen ze zich 'ingesloten' voelen. Deelnemers krijgen een contrastkleurstof (een MRI-beeldmateriaal) om een **duidelijker beeld van de lever te krijgen. Dit materiaal is

toegediend via ader. De contrastkleurstof die ze zullen ontvangen, wordt routinematig gebruikt voor MRI-onderzoeken. Deelnemers krijgen de MRI-contrastkleurstof niet als ze een abnormale nierfunctie hebben. Het is ongebruikelijk, maar ze kunnen warmte, pijn of blauwe plekken voelen in het gebied waar de naald werd ingebracht. De deelnemer kan ook last hebben van duizeligheid, misselijkheid, braken of hoofdpijn. Ernstige allergische reacties op het contrastmateriaal die levensbedreigend kunnen zijn, zijn zeer zeldzaam.

Onbekende risico's

Er kunnen risico's zijn die momenteel niet bekend zijn of niet kunnen worden voorspeld. De conditie van de deelnemers kan verslechteren, hetzelfde blijven of verbeteren als gevolg van deelname aan dit onderzoek. Deelnemers moeten onmiddellijk een behandeling zoeken en de onderzoeksarts en het onderzoekspersoneel vertellen of ze symptomen of andere bijwerkingen hebben tijdens het onderzoek (zelfs als ze denken dat deze geen verband houden met deelname aan dit onderzoek)

Contactpersonen

Publiek

Pliant Therapeutics Inc.,

Littlefield Avenue 260
South San Francisco CA 94080
US

Wetenschappelijk

Pliant Therapeutics Inc.,

Littlefield Avenue 260
South San Francisco CA 94080
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)

Inclusiecriteria:

Algemeen en administratief

1. Leeftijd 18 tot en met 75 jaar.
2. Vrouwelijke deelnemers die zwanger kunnen worden, moeten een anticonceptiemethode gebruiken met een falingspercentage van $<1\%$ per jaar of aan algehele onthouding doen (geen heteroseksuele gemeenschap hebben) tijdens de behandelingsperiode en tot 1 maand na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel.
Mannelijke deelnemers met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten instemmen met het gebruik van anticonceptiemethoden of aan algehele onthouding doen (geen heteroseksuele gemeenschap hebben) tijdens de screeningsperiode en de behandelingsperiode en tot minimaal 3 maanden na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel.
3. Vrouwelijke deelnemers die niet zwanger kunnen worden, moeten ofwel chirurgisch steriel zijn of postmenopauzaal zijn.
4. Deelnemers moeten instemmen met het afzien van sperma- of eiceldonatie gedurende respectievelijk 3 maanden of 1 maand na toediening van de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel.
5. In staat het doel en de procedures van het onderzoek te begrijpen en bereid een schriftelijk formulier voor geïnformeerde toestemming te ondertekenen.

Diagnose primaire scleroserende cholangitis

6. Bevestigde klinische diagnose van PSC van de grote galwegen op basis van een afwijkende cholangiografie, zoals beoordeeld aan de hand van magnetische-resonantiecholangiopancreatografie (MRCP), endoscopische retrograde cholangiopancreatografie (ERCP) en/of percutane transhepatische cholangiopancreatografie (PTC) in de context van cholestatische leverchemie.
7. Concentratie alkalische fosfatase in serum binnen het normale bereik of >1 keer de bovengrens van normaal (ULN).
8. Concentratie aspartaataminotransferase (ASAT) in serum en alanineaminotransferase (ALAT) in serum $\leq 5 \times$ ULN.
9. Totaal serumbilirubine $\leq 1,5 \times$ ULN, in de afwezigheid van hemolyse.
Deelnemers met totaal serumbilirubine $> 1,5 \times$ ULN kunnen worden ingeschreven als ze het syndroom van Gilbert hebben en een directe bilirubine $<0,6$ mg/dl.
Deelnemers met het syndroom van Gilbert kunnen worden ingeschreven met een directe bilirubine $<0,6$ mg/dl.

10. Vermoede leverfibrose, zoals gedefinieerd door een van de volgende zaken:
- Leverstijfheidsmeting (LSM) ≥ 8 kPa maar $\leq 14,4$ kPa, beoordeeld via FibroScan®
 - OF
 - Enhanced Liver Fibrosis (ELF)-score $\geq 7,7$ bij screening
 - OF
 - Gedocumenteerd bewijs van leverfibrose zonder cirrose (aan de hand van welk stadiëringssysteem dan ook)
 - OF
 - Magnetische resonantie-elastografie (MRE) $\geq 2,4$ kPa maar $\leq 4,9$ kPa
11. Aantal bloedplaatjes $\geq 140.000/\text{mm}^3$.
12. Albumine $\geq 3,3$ g/dl.
13. Internationale genormaliseerde ratio (INR) $\leq 1,3$ in de afwezigheid van antistollingsmiddeltherapie.
14. Waarde serumkoolhydraatantigeen 19-9 (CA19-9) ≤ 130 U/ml.
- Voorafgaande en gelijktijdige medicatie
15. Bij behandeling met UDCA: de therapie is in een dosis van < 25 mg/kg/dag, is minstens 3 maanden stabiel voorafgaand aan screening, en zal stabiel blijven van screening tot en met dag 1 (baseline) en blijft naar verwachting stabiel gedurende het onderzoek.
16. Bij behandeling met toegestane gelijktijdige medicaties voor IBD: de therapie moet vanaf screening stabiel zijn en naar verwachting gedurende het onderzoek stabiel blijven.
- Medische voorgeschiedenis en comorbiditeiten
17. Deelnemers met IBD moeten niet meer dan 18 maanden voorafgaand aan screening een colonoscopie gehad hebben die geen bewijs voor dysplasie vertoont.
18. Deelnemers met IBD moeten geen bewijs van actieve ziekte en een gedeeltelijke Mayo score van < 2 hebben, met een score van < 1 op het domein Rectale bloeding, van screening tot en met dag 1.
19. Deelnemers met IBD die behandeling met biologicals krijgen, waaronder remmers van tumornecrosefactor alfa (TNF α) en/of vedolizumab, immunosuppressiva of corticosteroïden, moeten minstens 3 maanden voorafgaand aan screening een stabiele dosis gekregen hebben. De dosis moet stabiel blijven van screening tot en met dag 1 (baseline) en moet naar verwachting stabiel blijven gedurende het onderzoek.
20. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid ≥ 60 ml/min volgens de Cockcroft-Gault-vergelijking.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria:

Diagnose primaire scleroserende cholangitis

1. Overige oorzaken van leverziekte, waaronder secundaire scleroserende cholangitis of virale, metabole of alcoholische leverziekte, zoals klinisch beoordeeld.
2. Bekende of vermoede overlappende klinische en histologische diagnose van auto immuunhepatitis.

3. PSC van kleine galwegen zonder bewijs van betrokkenheid van de galgang (bewijs van PSC op historische leverhistologie, met normale galwegen op cholangiografie).

Leverziektetoestand

4. Aanwezigheid van een klinisch significante dominante strictuur op grond van de combinatie van radiologische, biochemische en klinische kenmerken.

5. Aanwezigheid van een percutane drain of galwegstent.

6. Concentratie alkalische fosfatase (ALP) in serum >10 keer ULN.

7. Verergering van leverziekte, gedefinieerd als 2 achtereenvolgende metingen van ALP, ALAT of ASAT verkregen ≥ 2 weken na elkaar tijdens de screeningsperiode die met $>30\%$ toenemen en die overeenkomen met een Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Graad 1 die geassocieerd wordt met nieuwe of erger wordende symptomen of een CTCAE Graad 2 met of zonder nieuwe of erger wordende symptomen, zoals gedefinieerd in CTCAE Versie 5.

8. Opstijgende cholangitis binnen 60 dagen van screening, zoals klinisch beoordeeld of het gebruik van antibiotica voor acute cholangitis binnen 60 dagen van screening.

9. Met IgG4 geassocieerde cholangitis.

10. Positief anti-mitochondriaal antilichaam.

11. Aanwezigheid van levercirrose, zoals bepaald aan de hand van historische leverhistologie, echografische leverstijfheidsmeting (FibroScan®-waarde $>14,4$ kPa), MRE $>4,9$ kPa, en/of tekenen en symptomen van leverdecompensatie (met inbegrip van, maar niet uitsluitend geelzucht, ascites, varicesbloeding en/of leverencefalopathie).

12. Aanwezigheid van leverfunctiestoornis, terminale leverziekte en/of een score op het model voor terminale leverziekte (MELD) van ≥ 15 .

13. Eerdere of tijdens het onderzoek geplande levertransplantatie.

Medische voorgeschiedenis en comorbiditeiten

14. Aanwezigheid van terminale nierziekte waarvoor dialyse vereist is.

15. Voorgeschiedenis, huidige klinisch of radiologisch vermoeden, of diagnose van cholangiocarcinoom, andere hepatobiliaire maligniteit, colorectale kanker of andere abdominale maligniteit op welk tijdstip dan ook.

16. Infectie met humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis A-virus, hepatitis B-virus en/of hepatitis C-virus, met uitzondering van die welke met succes zijn behandeld voor hepatitis C-infectie en aanhoudende virologische respons gedurende ≥ 1 jaar hebben bereikt.

17. Voorgeschiedenis van maligniteit binnen de afgelopen 5 jaar of huidige maligniteit anders dan basocellulair carcinoom, gereceerd niet-invasief cutaan plaveiselcelcarcinoom of behandeld cervixcarcinoom in situ.

18. Klinisch bewijs van actieve bacteriële, virale of schimmelinfectie binnen 30 dagen vóór screening.

19. Voorgeschiedenis van instabiele of verslechterende hartziekte binnen de afgelopen 6 maanden, waaronder, maar niet beperkt tot:

- Instabiele angina pectoris of myocardinfarct
- Congestief hartfalen waarvoor ziekenhuisopname vereist was
- Niet onder controle gebrachte significante aritmieën
- Klinische significante afwijkingen in het elektrocardiogram (ecg), waaronder

maar niet beperkt tot QT-interval gecorrigeerd voor hartfrequentie met gebruik van de formule van Fridericia (QTcF) >450 msec voor mannen of >460 msec voor vrouwen bij het screeningsbezoek 1 of voorafgaand aan toediening van de aanvangsdosis onderzoeksgeneesmiddel.

20. Operatie binnen de 4 weken vóór toediening van onderzoeksgeneesmiddel.

Voorafgaande en gelijktijdige medicatie

21. Ontvangt momenteel behandeling, en zal die gedurende het onderzoek naar verwachting blijven krijgen, met: krachtige (d.w.z. sterke) en gelijktijdige remmers of inductoren van cytochroom P450 (CYP) 3A4 en P glycoproteïne (P-gp) (bijv. itraconazol), borstkankerweerstandspoteïne (BCRP) of OATP1B1 organisch aniontransporterende polipeptide (OATP) 1B1/1B3-transporters.

22. Huidige behandeling of verwachte behoefte aan behandeling met immunomodulerende middelen (zoals interleukinen en interferonen), radiotherapie of cytotoxische of chemotherapeutische middelen.

23. Overgevoeligheid voor PLN-74809 of voor een van de hulpstoffen of placebo.

Screeningsbeoordelingen

24. Zwanger zijn of borstvoeding geven of mannelijke deelnemer van wie de vrouwelijke partner zwanger is.

25. Voorgeschiedenis van wekelijkse alcoholconsumptie van >21 eenheden voor mannelijke deelnemers of >14 eenheden voor vrouwelijke deelnemers (1 eenheid = 30 ml alcohol in 360 ml bier, 120 ml wijn of 30 ml drank met 40% alcohol).

26. Positieve urinedrugstest bij screening, tenzij het positieve resultaat het gevolg is van een medische behandeling voor een comorbiditeit.

27. Elke andere klinisch significante stoornis of eerdere therapie die naar oordeel van de onderzoeker maakt dat de deelnemer ongeschikt is voor het onderzoek of niet in staat is de doserings- en protocolvereisten na te leven.

28. Eerder gebruik van een experimenteel middel binnen 5 halfwaardetijden of 30 dagen voorafgaand aan screening, al naargelang wat langer is of het gebruik van een experimenteel hulpmiddel 30 dagen voorafgaand aan screening.

29. Deelname aan een vroeger deel van de huidige studie (d.w.z. deel 1 of 2) binnen 6 maanden voor de dosering voor een daaropvolgend deel (d.w.z. deel 2 of 3).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind

Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	15-09-2022
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	PLN-74809
Generieke naam:	PLN-74809

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
	Kamer G4-214
	Postbus 22660
	1100 DD Amsterdam
	020 566 7389
	mecamc@amsterdamumc.nl
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-12-2022

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
Kamer G4-214
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
020 566 7389
mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-01-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
Kamer G4-214
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
020 566 7389
mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-06-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
Kamer G4-214
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
020 566 7389
mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-08-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-09-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-11-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.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	EUCTR2020-001428-33-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04480840
CCMO	NL74849.018.20