

Een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind, verkennend fase 2-onderzoek met parallelle groepen naar de werkzaamheid en veiligheid van orale AMT-101 in combinatie met adalimumab bij proefpersonen met matige tot ernstige colitis ulcerosa

Gepubliceerd: 29-10-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Beoordelen van de effecten van AMT-101 in combinatie met adalimumab op ziekteactiviteit van colitis ulcerosa (CU) gemeten aan de hand van symptomen, endoscopie, histologie en biomarkers • Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van AMT-101...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51097

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AMT-101-203

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Colitis Ulcerosa, dikke darm inflammatie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Applied Molecular Transport Inc.

Overige ondersteuning: Applied Molecular Transport Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AMT-101 in combinatie met adalimumab, Biologische geneesmiddelen, Colitis Ulcerosa, Orale darm-specifiek IL-10

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Gemiddelde verandering in UC-100 score vanaf de baseline
- Gemiddelde verandering in de Robarts Histopathology Index (RHI) vanaf de baseline
- Gemiddelde verandering in totale Mayo Clinic Score (MCS) en componentscores (Mayo Endoscopic Subscore [MES], gedeeltelijke MCS, rectale bloeding en stoelgangfrequentie) vanaf de baseline
- Gemiddelde verandering in fecaal calprotectine vanaf de baseline
- Gemiddelde verandering in hooggevoelig C-reactief eiwit waarde (hs-CRP) vanaf de baseline
- Endoscopische remissiepercentage (gedefinieerd als een MES van 0 of 1)
- Endoscopische responspercentage (gedefinieerd als een daling van de MES van ten minste 1 punt t.o.v. de baseline)
- Mucosale genezing (gedefinieerd als MES van 0 of 1 en een Geboes histologische indexscore van $\leq 3,1$)
- Histologische remissiepercentage (gedefinieerd als Geboes histologische

indexscore van ≤ 2 ; of Robarts histopathologie-index [RHI] ≤ 3 met een subscore van 0 voor lamina propria neutrofielen en 0 voor neutrofielen in het epitheel)

- Percentage proefpersonen met een afname van 50% in RHI
- Klinische remissiepercentage (gedefinieerd als totale MCS ≤ 2 met alle subscores ≤ 1)
- Klinische responspercentage (gedefinieerd als een daling in MCS van ten minste 3 punten en ten minste 30% t.o.v. de baseline, met een afname van de subscore voor rectaal bloeden van ten minste 1 punt of een absolute subscore voor rectaal bloeden van 0 of 1)
- Klinische remissiepercentage (alternatieve definitie van de Mayo subscore voor frequentie van stoelgang van 0 of 1 en Mayo subscore voor rectaal bloeden van 0 en MES van 0 of 1)

Veiligheids eindpunten

- Frequentie en ernst van bijwerkingen
- Veranderingen in klinische chemie en hematologie ten opzichte van de baseline
- Veranderingen in vitale functies en lichamelijke onderzoeken ten opzichte van de baseline
- Elektrocardiogram (ECG) bevindingen

Secundaire uitkomstmaten

Verkennde eindpunten

- Concentraties AMT-101, AMT-101 antigeneesmiddel-antilichamen (anti-drug antibodies, ADA*s), totaal interleukine-10 (IL-10), adalimumab, en adalimumab

ADA*s in serum

- Concentraties AMT-101, AMT-101 ADA's en totaal IL-10 in mucosale

weefselbiopten

- Gemiddelde verandering op de Symptomen en Impact vragenlijst voor CU (SIQ-UC)

vanaf de baseline

- Gemiddelde verandering in de inflammatoire darmziekte vragenlijst-score de

baseline

- Verandering in het aantal witte bloedcellen

- Verandering in fecaal matrix-metalloproteïnase 9 (MMP-9)

- Verandering in fecaal lactoferrine

- Verandering in interleukine-1 receptor antagonist (IL-1Ra)

- Verandering van eiwitgehalte in serum en slijmvliesweefsel • Verandering in

genexpressie in het slijmvlies

- Verandering in celpopulaties in het slijmvlies

- Verandering in het fecale microbioom

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ziekte achtergrond:

Inflammatoire darmziekte (IBD) is een auto-immuunziekte van het maagdarmkanaal (GI) met onbekende etiologie die twee primaire klinische manifestaties omvat: colitis ulcerosa (UC) en de ziekte van Crohn (CD). IBD treft meer dan 1,5 miljoen mensen in Noord-Amerika en maar liefst 2,5 miljoen in Europa, met een groeiende wereldwijde verspreiding en een prevalentie van maximaal 0,5% van de bevolking in de meest getroffen regio's.

UC manifesteert zich door complexe interacties tussen het darmmicrobiom, ontregelde immuunresponsen, genetische mutaties, voeding en andere omgevingsfactoren. Als gevolg hiervan verschilt de precieze etiologie voor het begin van de ziekte sterk tussen patiënten met CU. De incidentie van UC in

Europese landen varieert van 0,9 tot 24,3 per 100.000 persoonsjaren. De hoogste incidentiecijfers worden waargenomen in Scandinavië en het Verenigd Koninkrijk, terwijl de laagste cijfers worden gezien in Zuid- en Oost-Europa. Extrapolatie van de incidentiecijfers over de totale Europese bevolking (ongeveer 731 miljoen in 2006) duiden op een maximale schatting van 178.000 gevallen van UC per jaar. De prevalentie van UC in Europese landen varieert van 2,4 tot 294 gevallen per 100.000 personen; Geschat wordt dat in totaal 2,1 miljoen mensen in Europa aan UC lijden.

De huidige therapieën voor UC zijn bescheiden succesvol en hebben significante nadelige bijwerkingen, waaronder systemische immunosuppressie, verhoogde incidentie van opportunistische en zeldzame infecties en verhoogd risico op kanker. Bovendien zal ongeveer de helft van de UC-patiënten in een bepaald jaar terugvallen, inclusief een minderheid met vaak recidiverende of chronische, aanhoudende ziekte. De prognose bij CU blijft over het algemeen optimistisch, maar 15,6% zal binnen 10 jaar na de diagnose een operatie ondergaan, waarbij 20% tot 30% van de patiënten uiteindelijk overgaat tot chirurgische colectomie. Bovendien kan UC een diepgaand effect hebben op de kwaliteit van leven, inclusief gevolgen voor de geestelijke gezondheid, en een aanzienlijke minderheid kan door ziekte arbeidsongeschikt worden. Er blijft dus een significante en on vervulde klinische behoefte bestaan **om CU beter te behandelen met veiligere en effectievere orale therapieën.

Studiegenesmiddel achtergrond:

AMT-101 (cholix386-polyGlyser-rhIL-10) is een homodimeer fusie-eiwit waarbij elk monomeer bestaat uit een cholix386-domein en een recombinant menselijk interleukine (IL) -10 (rhIL-10) -domein verbonden door een polypeptide-spacer van 14 aminozuren van glycine- en serineresiduen. Het cholix386-domein van AMT-101 is een afgeknotte vorm van cholix-eiwit, een niet-toxische mutant afgeleid van *Vibrio cholerae*. Het cholix386-domein vergemakkelijkt actief transport van AMT-101 door epitheelcellen naar het lokale GI-submucusweefsel.

IL-10 is een immunomodulerende cytokine die effectorfuncties van geactiveerde macrofagen en monocysten in vitro remt, de productie van pro-inflammatoire cytokines omlaag reguleert (bijv. Tumornecrosefactor alfa [TNF- α], IL-1 β en IL-6 van macrofagen en interferon (IFN) - γ en IL-2 uit T-cellen) en cytokinereceptorexpressie (bv. TNF-receptor [TNF-r]), en het opreguleert cytokineremmers (bv. oplosbaar TNF-r en IL-1Ra). IL-10-effecten worden gemedieerd door activering van de janusekinase (JAK) / signaaltransducer en activator van transcriptie 3 (STAT3) signaalcascade, waar gefosforyleerde STAT3-homodimeren naar de kern worden getransloceerd om de expressie van doelgenen te activeren. Van activering van STAT3 in epitheelcellen is gemeld dat het de cellulaire bescherming, overleving en proliferatie bevordert. Parenteraal toegediend rhIL-10 is geëvalueerd in klinische onderzoeken die werden uitgevoerd door andere sponsors met IBD en hoewel het over het algemeen veilig en goed verdragen was, resulteerde dit niet in significant verminderde remissiepercentages of klinische verbeteringen in vergelijking met placebo.

AMT-101 is geformuleerd als een maagsapresistente tablet bedoeld voor orale toediening, resulterend in gerichte, darmspecifieke afgifte en opname, met lage systemische blootstelling. Lokale afgifte van IL-10 kan de bijwerkingen die optreden bij systemische toediening omzeilen en zal zich naar verwachting vertalen in hogere slijmvliesconcentraties en klinisch betekenisvolle verminderingen van ontsteking en ziekteactiviteit.

Rationale voor de studie

De grondgedachte voor het gebruik van AMT-101 bij de behandeling van IBD en UC is gebaseerd op verschillende onderzoeken bij diermodellen en bij mensen. Niet-klinische studies met AMT-101 bij knaagdieren met orale toediening en apen met pan-colon toediening (via het rectum) hebben zowel lokalisatie van AMT-101 in intestinaal submucusweefsel als activering van STAT3 door fosforylering aangetoond. Oraal AMT-101 heeft ontstekingsremmende activiteit aangetoond in relevante diermodellen van IBD.

De grondgedachte voor het evalueren van de combinatie van AMT-101 met anti-TNF-therapie is gebaseerd op recente gegevens die suggereren dat de respons op de behandeling van anti-TNF afhangt van IL-10-signaleringsroutes. In deze reeks experimenten werd de respons op anti-TNF-therapie in een muizen-T-celoverdrachtsmodel van colitis verminderd door farmacologische remming van IL-10, en dit bleek te worden gemedieerd door macrofagen en niet door T-cellen. Bovendien werden in een kleine steekproef van patiënten met CD verschillende patronen van IL-10-productie uit menselijke monocysten en mucosale mRNA-expressie van IL-10 en gerelateerde cytokinen waargenomen tussen responders en niet-responders op anti-TNF-therapie. Daarom is voorgesteld dat defecten in IL-10-routes op zijn minst gedeeltelijk kunnen verklaren waarom sommige patiënten niet reageren op anti-TNF-therapie en dat respons op anti-TNF-therapie gedeeltelijk IL-10-afhankelijk kan zijn. Ongeveer een derde van de patiënten vertoont mogelijk non-respons. De hypothese is dat toevoeging van AMT-101 de respons op anti-TNF-therapie bij patiënten met IBD kan verbeteren door activering van IL-10-signaleringsroutes.

Op basis van de voorlopige resultaten van de fase 1-studie wordt verwacht dat de geselecteerde dosis voor deze studie (3 mg eenmaal daags toegediend) veilig is, goed wordt verdragen en zal resulteren in farmacologische effecten in darmweefsel bij personen met CU. De studie is ontworpen met een inductieperiode van 8 weken omdat dit typisch is voor IBD-behandelingen en naar verwachting van voldoende duur zal zijn om klinische effecten aan te tonen; Bij eerdere fase 2-onderzoeken naar andere behandelingen werd 8 tot 12 weken inductie gebruikt. Er zijn momenteel niet-klinische toxicologische onderzoeken gaande om langere perioden van AMT-101-toediening te evalueren en mogelijk om onderhoudsdoseringssystemen in de toekomst te ondersteunen.

Doel van het onderzoek

Beoordelen van de effecten van AMT-101 in combinatie met adalimumab op

ziekteactiviteit van colitis ulcerosa (CU) gemeten aan de hand van symptomen, endoscopie, histologie en biomarkers

- Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van AMT-101 gedurende 8 weken
- Beoordelen van de farmacokinetische (FK) parameters van AMT-101 in combinatie met adalimumab
- Beoordelen van de gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven (health-related quality of life, HRQOL)
- Beoordeling van het farmacodynamisch (FD) effect van AMT-101 op biomarkers
- Beoordeling van het beoordelen van doelgerichte biomarkers en het werkingsmechanisme

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde studie met parallelle groepen en meerdere centra. Aangezien dit een proof-of-concept-studie is, zijn de doelstellingen en eindpunten beschrijvend en ontworpen om meerdere soorten uitkomsten te onderzoeken, waaronder klinische, endoscopische, histologische, PK, PD en HRQOL.

Endoscopische beoordelingen worden zowel lokaal als centraal gescoord en histologische beoordelingen worden centraal gescoord. Lezers van de centrale studie zullen gestandaardiseerde training krijgen over Robarts 'Central Image Management Solutions (CIMS) voor de beoordeling van endoscopie en histopathologie (respectievelijk gekwalificeerde gastro-enterologen en pathologen). Centrale lezers zullen scores invoeren in een studiedatabase. Voor endoscopische beoordelingen zijn de scores van de centrale lezer de primaire scores voor analyses en voor het bevestigen van geschiktheid. In het geval van beoordeling voor endoscopie, zou de tweede centrale lezer (adjudicator) de score van de lokale lezer of de score van de eerste centrale lezer selecteren om te gebruiken als de uiteindelijke score (gedwongen beoordeling). Voor histologische beoordelingen is er één centrale aflezing.

In totaal zullen 30 proefpersonen met matige tot ernstige UC (totaal MCS 6-12; MES $\geq$ 2) worden ingeschreven voor deze studie vanuit ongeveer 4 centra in Europa. In aanmerking komende proefpersonen worden gerandomiseerd in een verhouding van 1: 1 om adalimumab + placebo of adalimumab + AMT-101 (3 mg) te krijgen. Adalimumab zal worden toegediend via subcutane injectie volgens het inductieregime dat op het productetiket staat vermeld. AMT-101 of een overeenkomend placebo zal oraal worden toegediend, eenmaal daags gedurende 8 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Beide groepen worden 8 weken behandeld met adalimumab, per standaard dosering zoals voorgeschreven 1 groep neemt 1-maal daags 1 tablet AMT-101. De andere groep neemt 1-maal daags 1 placebo tablet

Inschatting van belasting en risico

Niet-klinische onderzoeken die AMT-101 evalueren, ondersteunen het werkingsmechanisme voor gerichte, intestinaal beperkte afgifte van rhIL-10 via orale toediening, terwijl de systemische blootstelling aan IL-10 wordt geminimaliseerd. De niet-klinische effecten van AMT-101 zijn bestudeerd in een uitgebreid panel van onderzoeken die betrekking hebben op farmacologie, farmacodynamiek, farmacokinetiek en toxicologie, waaronder evaluatie van AMT-101 in twee muismodellen van de ziekte. Er waren geen nadelige effecten bij de hoogste geteste dosis in toxicologische onderzoeken met herhaalde doses tot 13 weken. Resultaten van het niet-klinische programma AMT-101 duiden op een potentieel therapeutisch voordeel van een orale gerichte afgifte rhIL-10 bij de behandeling van colitis ulcerosa, pouchitis en mogelijk andere gerelateerde ziekten.

De eerste klinische evaluatie van orale AMT-101 in een eerste klinische studie bij mensen bij gezonde proefpersonen en patiënten met actieve UC, suggereert dat AMT-101 over het algemeen goed wordt verdragen, waarbij alle tijdens de behandeling optredende bijwerkingen mild (graad 1) tot matig (Graad 2) in ernst. Voorlopige gegevens van dit lopende klinische onderzoek ondersteunen de hypothese dat behandeling met AMT-101 mogelijk klinische activiteit bij patiënten kan hebben.

Alles bij elkaar ondersteunt het AMT-101 niet-klinische programma en de klinische ervaring met orale AMT-101 een gunstig verwachte risico-batenprofiel voor de voortdurende klinische ontwikkeling van AMT-101 als monotherapie en in combinatie met andere modaliteiten van IBD-behandeling in fase 2 proeven voor UC en pouchitis.

Het risico op klinische reproductietoxiciteit van AMT-101 is onbekend. Niet-klinische onderzoeken naar reproductietoxiciteit zijn niet voltooid en er zijn geen klinische zwangerschappen waargenomen. Histopathologie van het voortplantingsstelsel werd geëvalueerd als onderdeel van toxicologische testen met herhaalde doses en er werden geen testartikelgerelateerde effecten waargenomen. Om het risico te minimaliseren, komen vrouwen die zwanger willen worden niet in aanmerking voor het onderzoek, moeten proefpersonen akkoord gaan met het gebruik van anticonceptie en zullen tijdens het onderzoek zwangerschapstests worden uitgevoerd.

Risico's verbonden aan studieprocedures / tests:

- Bloedmonsters: pijn, blauwe plekken en / of bloeding waar de naald in de ader komt. Sommige mensen voelen zich licht in het hoofd of vallen flauw. Zelden zal deze procedure leiden tot zwelling en / of infectie van de ader.
- Sigmoidoscopie: krampen, pijn, opgeblazen gevoel in de buik (vaak).
- Peritonitis (ontsteking van het slijmvlies van de buikholte) (zeldzaam).
- Perforatie (een gaatje) van de darmwand (zeldzaam). Een operatie kan nodig zijn

als er een perforatie optreedt (zeldzaam).

- Video-opname sigmoïdoscopie: er wordt geen ongemak / risico verwacht van de video-opname. Videobeelden worden geïdentificeerd door het onderzoeksidentificatienummer. De kans bestaat dat de videobeelden per ongeluk tot identificatie leiden, maar een dergelijke openbaarmaking is niet gepland of verwacht.

- Intestinale biopsie: aanhoudende bloeding na biopsie of verwijdering van poliepen (indien genomen) kan voorkomen. Biopsieresultaten kunnen een kanker van de darm (darm) identificeren.

- Ontlastingsmonster: geen ongemak / risico verwacht. Sommigen vinden het verzamelen van ontlasting misschien onaangenaam.

- Elektrocardiogram: lichte huidirritatie kan optreden op de plaats van de elektroden, maar zal verdwijnen zodra de elektroden van de huid zijn verwijderd.

Contactpersonen

Publiek

Applied Molecular Transport Inc.

450 East Jamie Court 1
South San Francisco, CA 94080
US

Wetenschappelijk

Applied Molecular Transport Inc.

450 East Jamie Court 1
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)

1. Mannelijke en vrouwelijke proefpersonen van 18 tot en met 75 jaar.
2. Diagnose van CU, ten minste 3 maanden voorafgaand aan de screening.
3. Matige tot ernstige CU, zoals gedefinieerd met een totale MCS van 6 tot en met 12 bij de baseline, met een MES ≥ 2 (bevestigd door een centrale beoordelaar).
4. Geschikt voor behandeling met adalimumab (of adalimumab biosimilar).
5. Niet eerder behandeld met goedgekeurde of experimentele therapie met biologische middelen/tofacitinib inclusief eventuele anti-tumor necrosefactor (TNF) therapie, vedolizumab, of ustekinumab.
6. Indien proefpersonen de volgende behandelingen krijgen, moeten ze worden op een stabiele dosis zitten gedurende minimaal 4 weken voorafgaand aan de randomisatie:
 - a. 5-aminosalicylaten (5-ASA's) (niet meer dan 4,8 g per dag).
 - b. Orale corticosteroïden (prednison mag niet meer dan 20 mg zijn, budesonide 9 mg of equivalent).
 - c. 6-mercaptopurine (6-MP) (elke stabiele dosis).
 - d. Azathioprine (AZA) (elke stabiele dosis).
 - e. Methotrexaat (MTX) (elke stabiele dosis).
- Let op: proefpersonen mogen 5-ASA gebruiken en slechts 1 van de andere genoemde geneesmiddelen (orale corticosteroïden/6-MP/AZA/MTX).
7. Indien proefpersonen galzout-sequestrant krijgen, moeten ze op een stabiele dosis zitten gedurende minimaal 3 maanden voorafgaand aan de randomisatie.
8. Indien proefpersonen een toegestaan geneesmiddel krijgen, moeten ze moeten akkoord gaan om stabiele doses van concomitante geneesmiddelen voor CU te gebruiken tot het einde van de follow upperiode voor de veiligheid.
9. De kans op een zwangerschap onwaarschijnlijk is.
10. Vruchtbare vrouwen (women of childbearing potential, WOCBP) moeten een negatieve zwangerschapstest hebben bij de screening en het randomisatiebezoek, voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.
11. In staat zijn om volledig deel te nemen aan alle aspecten van dit klinisch onderzoek.
12. Schriftelijke geïnformeerde toestemming moet worden verkregen en gedocumenteerd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Gediagnostiseerd met de ziekte van Crohn (CD), niet-classificeerbare colitis of aanwezigheid of voorgeschiedenis van fistel met CD.
2. Ziekteactiviteit beperkt tot distaal 15 cm (proctitis).
3. Huidig bewijs van toxisch megacolon, buikabces, symptomatische colonstrictuur, of stoma.
4. Voorgeschiedenis of huidig bewijs van colondysplasie of adenomateuze colonpoliepen.
5. Huidige bacteriële of parasitaire pathogene enterale infectie, waaronder *Clostridium difficile*, bekende actieve cytomegalovirusinfectie; bekende infectie met het hepatitis B- of C-virus; bekende infectie met het humaan immunodeficiëntievirus; infectie waarvoor ziekenhuisopname of intraveneuze (i.v.) antimicrobiële behandeling was vereist, of opportunistische infectie binnen 6 maanden voorafgaand aan de screening; een infectie waarvoor een antimicrobiële behandeling was vereist binnen 2 weken voorafgaand aan de screening; voorgeschiedenis van meer dan 1 episode van herpes zoster of een episode van verspreide zoster.
6. Een positieve diagnostische tuberculostest (tbc-test) bij screening (gedefinieerd als een positieve QuantiFERON-test). In gevallen waar de QuantiFERON-test onbepaald is, kan de deelnemer de test eenmaal laten herhalen, en als zijn/haar tweede test negatief is, komt hij/zij in aanmerking. In het geval een tweede test ook onbepaald is, of als QuantiFERON niet beschikbaar is, heeft de onderzoeker de optie om een gezuiverd proteïnerivivaat (PPD) huidtest uit te voeren. Als de PPD-reactie < 5 mm is, komt de proefpersoon in aanmerking. Als de reactie ≥ 5 mm is, of de PPD-test niet wordt gedaan, komt de proefpersoon niet in aanmerking. Een uitzondering wordt gemaakt voor proefpersonen met een voorgeschiedenis van latente tbc die behandeld worden voor latente tbc, die starten met behandeling voor latente tbc vóór de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel, of die documentatie hebben van het voltooien van geschikte behandeling voor latente tbc binnen 3 jaar vóór de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel.
7. Vaccinatie met een levend virus binnen 1 maand voorafgaand aan de screening.
8. Elke eerdere behandeling met een goedgekeurd of experimenteel biologisch middel/tofacitinib, met inbegrip van anti-TNF therapie, vedolizumab, of ustekinumab.
9. Behandeling met sirolimus, cyclosporine, mycofenolaat of tacrolimus in de 8 weken voorafgaand aan de randomisatie.
10. Behandeling met intraveneuze corticosteroïden, rectale corticosteroïden of rectale 5-ASA in de 4 weken voorafgaand aan de randomisatie.
11. Fecale microbiota-transplantatie binnen 1 maand voorafgaand aan de screening.
12. Bij een gelijktijdige klinisch significante, ernstige, instabiele of ongecontroleerde onderliggende cardiovasculaire, pulmonaire, lever-, nier-, gastro-intestinale, uro-genitale, hematologische, stollings-, immunologische, endocriene/metabolische of andere medische aandoening die, naar het oordeel van

de onderzoeker, de onderzoeksresultaten kan beïnvloeden, een extra risico voor de patiënt vormt of de deelname van de proefpersoon aan het onderzoek kan verstoren.

13. Een diagnose van multiple sclerose of optische neuritis, of voorgeschiedenis van een demyeliniserende aandoening.

14. Bekende primaire of secundaire immunodeficiëntie.

15. Voorgeschiedenis van myocardinfarct, instabiele angina, transiënte ischemische aanval (TIA), gedecompenseerd hartfalen waarvoor een ziekenhuisopname was vereist, congestief hartfalen (New York Heart Association klasse 3 of 4), niet-gecontroleerde hartritmestoornissen, hartrevascularisatie, beroerte, ongecontroleerde hypertensie of ongecontroleerde diabetes in de 6 maanden voorafgaand aan de screening.

16. Klinisch significante afwijkende laboratoriumwaarden bij de screening, die van invloed kunnen zijn op de veiligheid van proefpersonen, zoals vastgesteld en gedocumenteerd door de onderzoeker.

17. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

18. Een chirurgische ingreep waarvoor volledige anesthesie was vereist, binnen 1 maand voorafgaand aan de screening, of een geplande electieve operatie tijdens het onderzoek.

19. Voorgeschiedenis van maligne neoplasmata of carcinomen in situ binnen 5 jaar voorafgaand aan de screening.

20. Huidige of recente voorgeschiedenis van alcoholverslaving of illegaal drugsgebruik dat, naar het oordeel van de onderzoeker, het zich houden aan de onderzoeksprocedures door de proefpersoon kan verstoren.

21. Mentale of wettelijke onbekwaamheid of een voorgeschiedenis van klinisch significante psychiatrische aandoeningen op het moment van het screeningsbezoek, die volgens de onderzoeker van invloed kunnen zijn op deelname aan het onderzoek.

22. Niet in staat zijn om onderzoeksbezoeken bij te wonen of zich te houden aan de procedures.

23. Gelijktijdige deelname aan een ander interventioneel onderzoek of krijgen van een onderzoeksbehandeling binnen 1 maand na de randomisatie.

24. Eerdere blootstelling aan AMT-101 of recombinant humaan interleukine-10 (rhIL-10).

25. Een bekende overgevoeligheid voor AMT-101, adalimumab, of hun respectievelijke hulpstoffen.

26. Huidige behandeling met antimotiliteitmiddelen of antidiarree middelen (met uitzondering van galzout-sequestranten).

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-06-2021
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	AMT-101
Generieke naam:	AMT-101
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Humira
Generieke naam:	Adalimumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2021
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2022
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	ID
EudraCT	EUCTR2020-002833-13-NL
CCMO	NL75240.018.20