

Een fase I, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde studie om de veiligheid en activiteit van herhaalde intranasale toediening van Ampligen® (Poly I: Poly C12U) bij gezonde proefpersonen te evalueren

Gepubliceerd: 19-01-2021 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

* Om de veiligheid en verdraagbaarheid te beoordelen van Ampligen dat intranasaal wordt toegediend volgens een doseringsschema gedurende 13 dagen (7 doses) bij gezonde proefpersonen.* Het karakteriseren van de mucosale immuunrespons na toediening...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Virale infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50834

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Intranasaal Ampligen bij gezonde vrijwilligers

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

Corona, COVID-19, SARS-CoV-2

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AIM ImmunoTech Inc.

Overige ondersteuning: AIM ImmunoTech Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ampligen, COVID-19, Intranasaal, mucosale immuunrespons

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- * Frequentie van lokale, tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE's)
- * Frequentie van systemische tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE's)
- * Frequentie van ernstige ongewenste voorvallen (SAE's)
- * Frequentie van opnames vanwege ongewenste voorvallen (AE's)
- * Frequentie van dosisbeperkende toxiciteit (DLT's)
- * Verandering in laboratoriumwaarden, vitale functies, bevindingen van lichamelijk onderzoek (inclusief nasaal- en oraal onderzoek)
- * Neuspijn beoordeeld door visuele analoge schaal (VAS)
- * Integriteit van het neusslijmvlies door anterieure rhinoscopie
- * Niveaus van mucosale cytokinen
- * Karakterisering van mucosale immuuncellen

Secundaire uitkomstmaten

N.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

2 - Een fase I, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde studie om de ve ... 31-05-2025

Ampligen®, een synthetisch dubbelstrengs RNA (Poly I: Poly C12U), is een goed gedefinieerde selectieve Toll-like receptor 3 (TLR3) -agonist die aangeboren immuun-antivirale reacties opwekt. TLR3 komt op hoog niveau tot expressie in epitheelcellen van de menselijke luchtwegen, inclusief de neus en neus-keelholte. TLR3 dient als een pathogeenherkenningsreceptor om de aangeboren immuunrespons tegen veel respiratoire pathogenen, waaronder coronavirussen, te stimuleren. Als een zeer specifieke TLR3-agonist stimuleert Ampligen de productie van type I interferonen, die zowel antivirale als immunomodulerende activiteit uitoefenen. Naast het activeren van TLR3, moduleert Ampligen het 2', 5' oligoadenylaatsynthetase / RNase L-systeem en p68-proteïnekinase, die beide belangrijke natuurlijke antivirale routes zijn.

Ampligen is intraveneus toegediend in ongeveer 100.000 doses in klinische onderzoeken (voornamelijk op het gebied van oncologie) en in programma's voor compassionate use (myalgische encefalomyelitis / chronisch vermoeidheidssyndroom). Intranasale toediening van Ampligen als universeel griepadjuvans in combinatie met een intranasaal griepvaccin (Flumist®) bleek goed te worden verdragen tot doses van 1250 *g (maximale voorgestelde dosis in deze studie), driemaal toegediend met een interval van vier weken.

Aangenomen wordt dat de route van menselijke infectie van SARS-CoV-2 primair is via het binnendringen in het neusepitheel. Van Ampligen is aangetoond dat het de replicatie van een grote verscheidenheid aan virussen in vitro en in vivo remt. Studies met de genetisch vergelijkbare SARS-CoV bij muizen toonden een significant beschermend effect van Ampligen, samenvallend met een significante afname van pulmonale IL-6-spiegels. Recenter is in vitro antivirale activiteit tegen SARS-CoV-2 bevestigd (niet-gepubliceerde preklinische gegevens). Door Ampligen om de andere dag intranasaal toe te dienen, wordt aangenomen dat SARS-CoV-2 kan worden geremd op het punt van binnenkomst, en dus veel minder waarschijnlijk zal evolueren naar een longinfectie of matige COVID-19-ziekte. Deze kenmerken maken Ampligen een krachtige kandidaat die moet worden ontwikkeld voor een vroege behandelstrategie en (post-exposure) profylaxe tegen COVID-19. Omdat Ampligen niet werkt door te binden aan eiwitten of specifieke nucleïnezuursequenties van virussen, kan het ook worden ontwikkeld voor mogelijke toekomstige uitbraken met pathogene coronavirussen (CoV's) of zelfs andere respiratoire virussen.

Deze fase I-studie zal de veiligheid, verdraagbaarheid en biologische activiteit beoordelen van herhaalde intranasale toediening van Ampligen om de dag gedurende 13 dagen (7 doses) bij gezonde vrijwilligers. Deze studie is nodig voor de verdere ontwikkeling van Ampligen als mogelijke behandelingsmodaliteit voor COVID-19 en andere pulmonale virusziekten.

Doel van het onderzoek

* Om de veiligheid en verdraagbaarheid te beoordelen van Ampligen dat intranasaal wordt toegediend volgens een doseringsschema gedurende 13 dagen (7

doses) bij gezonde proefpersonen.

* Het karakteriseren van de mucosale immuunrespons na toediening van Ampligen in de loop van de tijd.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met herhaalde doses, uitgevoerd bij gezonde volwassenen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Ampligen wordt intranasaal toegediend via een neusspray. In elk neusgat wordt 250 >l toegediend (totaal volume 500 >l per dosis). Elk individu krijgt tijdens de behandelingsperiode dezelfde dosis. De proefpersonen krijgen in totaal 7 doses Ampligen of placebo. De dosering wordt gestart op dag 1 en zal tot dag 13 om de dag worden toegediend. In het eerste cohort wordt een startdosis van 75 >g gebruikt. De doses zullen worden verhoogd tot 200 >g, 500 >g en een maximale dosis van 1250 >g in de respectievelijke volgende cohorten met behulp van een dosisescalatie-ontwerp. Een placebo (normale zoutoplossing) zal in deze studie als vergelijkingsmiddel worden gebruikt. De placebo is niet te onderscheiden van de werkzame stof.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers aan de studie hebben geen gezondheidsvoordeel van deelname aan de studie. De deelnemers wordendoor het onderzoeksmiddel niet beschermd tegen het coronavirus, COVID-19 of andere respiratoire ziekten. Deze klinische studie zal belangrijk zijn ter ondersteuning van verdere klinische evaluatie van Ampligen als profylactische of therapeutische modaliteit om COVID-19 te bestrijden. De studie zal niet alleen gegevens opleveren over de veiligheid / verdraagbaarheid van intranasale toediening van Ampligen, maar ook inzicht verschaffen in de proximale farmacologische activiteiten van de verbinding en mogelijke dosis- en tijdsafhankelijke effecten. Deze informatie is van cruciaal belang voor een rationele dosiskeuze voor toekomstige klinische onderzoeken naar COVID-19 of andere pulmonale virale ziekten.

Deelname aan deze studie zal ongeveer 2 maanden duren met in totaal 13 bezoeken. De proefpersonen ondergaan een medische keuring (1 uur), een basismeting (1 uur), 2 lange bezoeken (8 uur), 8 korte bezoeken (1,5 uur) en een nakeuring (1 uur). Tijdens de studie zullen de proefpersonen 7 doseringen van het onderzoeksmiddel of placebo krijgen, verspreid over 14 dagen.

Tijdens de bezoeken zullen de volgende handelingen worden verricht:

- Lichamelijk onderzoek
- Vragen over bijwerkingen
- Hartfilmpje (ECG)
- Bloedonderzoek. Hiervoor zla ongeveer 50 mL bloed worden afgenomen gedurende

de hele studie

- Vragenlijst over neusklachten na dosering
- Uitstrijkje van neus en keelslijmvlies voor SARS-CoV-2 en andere respiratoire virussen
- Neusschraapsel om de afweercellen in de neus te onderzoeken
- Neusvloei sof wordt afgenomen door een watje 1 minuut in de neus te houden

De mogelijke bijwerkingen van het onderzoeksmiddel zijn:

- Loopneus
- Hoofdpijn
- Verstopte neus
- Keelpijn
- Hoest
- Moeheid
- Spierpijn
- Pijn aan bijholten

Contactpersonen

Publiek

AIM ImmunoTech Inc.

2117 SW Highway 484
Ocala, Florida 34473
US

Wetenschappelijk

AIM ImmunoTech Inc.

2117 SW Highway 484
Ocala, Florida 34473
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. Ondertekende geïnformeerde toestemming voorafgaand aan een studie-gemandateerde procedure;
2. Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen, 18 t/m 70 jaar, inclusief bij screening;
3. Body mass index (BMI) tussen 18 en 32 kg/m², inclusief bij screening, en met een minimumgewicht van 50 kg.
4. De deelnemer moet gezond zijn, naar het klinische oordeel van de onderzoeker, zoals bevestigd door medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale functies, ECG en laboratoriumbeoordelingen die tijdens de screening worden uitgevoerd. Laboratoriumtests kunnen naar oordeel van de klinische onderzoekers worden herhaald geval per geval, op onjuiste resultaten;
5. Bereid zijn om effectieve anticonceptie na te leven tijdens het onderzoek als de patiënt een man of vrouw is die zwanger kan worden, tot 90 dagen na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling.
6. Heeft het vermogen om goed te communiceren met de onderzoeker in de Nederlandse taal en bereid zich te houden aan de studiebeperkingen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bewijs van een actieve of chronische ziekte of aandoening die zou kunnen interfereren met, of waarvoor de behandeling zou kunnen interfereren met, de uitvoering van het onderzoek, of die volgens de onderzoeker een onaanvaardbaar risico zou vormen voor de proefpersoon (volgens een gedetailleerde medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale functies (systolische en diastolische bloeddruk, polsslag, lichaamstemperatuur) en 12-afleidingen elektrocardiogram (ECG). Kleine afwijkingen van het normale bereik kunnen worden geaccepteerd, als de onderzoeker dit beoordeeld als klinisch niet relevant;
2. Klinisch significante afwijkingen, zoals beoordeeld door de onderzoeker, in laboratoriumtestresultaten (inclusief lever- en nierpanels, volledig bloedbeeld, chemiepanel en urineonderzoek. In het geval van onzekere of twijfelachtige resultaten, kunnen tests die tijdens de screening worden uitgevoerd, worden herhaald vóór randomisatie om geschiktheid te bevestigen of

- als klinisch irrelevant te worden beoordeeld voor gezonde proefpersonen;
3. Positief hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBsAg), hepatitis C-antilichaam (HCV ab) of humaan immunodeficiëntievirus-antilichaam (HIV ab) bij screening;
 4. Luchtweginfectie (inclusief griep- en verkoudheidssymptomen) of een ziekte met koorts ($>38^{\circ}$ Celsius) in de periode van 3 dagen vóór de eerste toediening van de behandeling;
 5. Aanwezigheid van respiratoire virale infectie zoals bepaald door ademhalingspanel op neusuitstrijkje bij aanvang (inclusief positieve SARS-CoV-2 PCR-test);
 6. Geschiedenis van chronische aandoeningen van de luchtwegen (bijv. chronische obstructieve longziekte, emfyseem, chronische rhinitis of sinusitis, astma of andere reactieve luchtwegaandoeningen) op volwassen leeftijd. Astma bij kinderen en niet-actieve allergische rhinitis (inclusief hooikoorts) worden naar goeddunken van de onderzoeker toegestaan;
 7. Geschiedenis van frequente neusbloedingen;
 8. Significante anatomische neusafwijkingen of andere neusafwijkingen die van invloed kunnen zijn op de uitvoering van het onderzoek (inclusief, maar niet beperkt tot, neusseptumdefecten, gespleten gehemelte, neuspoliepen, eerdere nasale cauterisatie of een operatie die de onderzoeksbeoordelingen beïnvloedt);
 9. Immungecompromitteerd (bekende of verwachte immuundeficiëntie, ziekte of gebruik van medicatie die het immuunsysteem kan aantasten) of aanwijzingen voor een auto-immuunziekte (die door de onderzoeker als klinisch relevant worden beschouwd);
 10. Deelname aan een experimenteel onderzoek naar geneesmiddelen of hulpmiddelen (laatste dosering van vorig onderzoek was binnen 90 dagen of 5 halfwaardetijden voorafgaand aan de eerste dosering van dit onderzoek);
 11. Geschiedenis van misbruik van verslavende middelen (alcohol, illegale middelen) of huidig **gebruik van meer dan 21 eenheden alcohol per week, drugsmisbruik of regelmatige gebruiker van sedativa, hypnotica, kalmerende middelen of enig ander verslavend middel;
 12. Positieve test voor drugsmisbruik bij screening of pre-dosis. De drugstest kan worden herhaald;
 13. Een regelmatige roker van tabaksproducten, momenteel of in het afgelopen jaar. In de twee weken voorafgaand aan de eerste dosering is (incidenteel) roken niet toegestaan;
 14. Gebruik van immunomodulerende medicatie; inclusief systemische corticosteroïden en nasale preparaten binnen 30 dagen vóór de eerste dosering. Topisch gebruik van corticosteroïden met een lage dosis is toegestaan. Andere uitzonderingen worden alleen gemaakt als de grondgedachte duidelijk door de onderzoeker wordt gedocumenteerd;
 15. Ontvangst van een vaccin binnen 1 week voorafgaand aan IMP-toediening, of plan om tijdens het onderzoek gevaccineerd te worden;
 16. Therapie met interferonen, interleukinen of andere cytokinen binnen 6 weken na de eerste toediening;
 17. Bekende overgevoeligheid voor Ampligen of zijn hulpstoffen;
 18. Als een vrouw, zwanger is of borstvoeding geeft, of van plan is zwanger te worden tijdens het onderzoek;

19. Elke bekende factor, aandoening of ziekte die de therapietrouw, het onderzoek of de interpretatie van de resultaten zou kunnen verstoren, zoals afhankelijkheid van drugs of alcohol of psychiatrische aandoeningen.
20. Geschiedenis van Bell's Palsy of andere vormen van aangezichtsverlamming.
21. Verlies of donatie van bloed van meer dan 500 ml binnen drie maanden (mannen) of vier maanden (vrouwen) voorafgaand aan screening, of donatie van plasma binnen 14 dagen na screening of de intentie om bloed of bloedproducten te doneren tijdens het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	17-02-2021
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	AMPLIGEN®
Generieke naam:	RINTATOLIMOD

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-01-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-02-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 21868
Bron: Nationaal Trial Register
Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2020-005898-26-NL
CCMO	NL76226.058.21

Resultaten

Einddatum onderzoek: 16-06-2021
Datum resultaten gemeld: 09-06-2022

Datum eerste publicatie onderzoek
21-04-2022