

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter fase III onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van Diamyd® voor het behouden van endogene bètacelfunctie bij adolescenten en volwassenen met recent gediagnosticeerde diabetes type 1, die het genetische haplotype HLA DR3 DQ2 dragen

Gepubliceerd: 21-10-2021 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513304-33-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De primaire doelstelling is het beoordelen van het effect van drie doses Diamyd in vergelijking met een placebo wat betreft (1)...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Diabetescomplicaties
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54104

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DIAGNODE-3 (4515/0012)

Aandoening

- Diabetescomplicaties

Synoniemen aandoening

Diabetes type 1, haplotype HLA DR3-DQ2

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ICON Clinical Research

Overige ondersteuning: The study sponsor as indicated in B7.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Adolescenten en volwassenen, Diabetes type 1, Diamyd®, Haplotype HLA DR3-DQ2

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Behandeling: Intralymfatische injecties van 4 µg Diamyd of placebo.

Doelpopulatie: Onderzoeksdeelnemers met diagnose T1D die drager zijn van HLA haplotype DR3 DQ2 en hebben antilichamen tegen GAD65.

Variabele: Verandering vanaf baseline tot maand 24 in oppervlak onder de curve (AUC) gemiddeld 0 120 min voor C peptide tijdens een 2 uur durende Milkshake test (mixed meal tolerance test, MMTT)

Strategie voor tussentijds optredende gebeurtenissen:

1. Staking onderzoeksgeneesmiddel om welke reden dan ook, patiënt trekt toestemming niet in: strategie behandelbeleid.
2. Staking onderzoeksgeneesmiddel om welke reden dan ook, patiënt trekt toestemming in: hypothetische strategie.
3. Toediening onderzoeksgeneesmiddel niet volgens protocol (doses overgeslagen)

of fout bij toediening geneesmiddel: strategie behandel-beleid.

4. Niet toegestane geneesmiddelen en stoffen, waaronder aanvullende geneesmiddelen (orale geneesmiddelen of injecteerbare niet-insulinebehandelingen) voor beheersing van de bloedglucosewaarden (medisch deskundigen van de opdrachtgever besluiten of de patiënt kan blijven deelnemen of uit het onderzoek moet worden teruggetrokken): hypothetisch (indien deelname patiënt beëindigd wordt), of strategie behandelbeleid (indien patiënt doorgaat met het onderzoek).

Samenvatting op populatieniveau: De geometrisch gemiddelde verhouding (Diamyd/placebo) van de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in AUC van C-peptide betekent 0-120 min.

Secundaire uitkomstmaten

Behandeling: zoals hierboven.

Doelpopulatie: zoals hierboven.

Variabele: Verandering vanaf baseline tot maand 24 in hemoglobine A1c (HbA1c).

Strategie voor tussentijds optredende gebeurtenissen: zoals hierboven.

Samenvatting op populatieniveau: Gemiddelde verschil in verandering ten opzichte van baseline.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Diabetes type 1 (DT1) is een auto-immuunaandoening waarbij het immuunsysteem de insulineproducerende bètacellen in de pancreas aanvalt. In 2019 hadden wereldwijd naar schatting 463 miljoen mensen diabetes, waarvan tussen 7% en 12% DT1 hadden, waaronder meer dan 1,1 miljoen kinderen met DT1.

Tegen de tijd dat bij iemand DT1 wordt vastgesteld is 70 tot 90% van de bètacelfunctie in de eilandjes van Langerhans in de pancreas verloren gegaan als gevolg van auto-immuunreacties tegen specifieke bètacel-antigenen. In de loop van de tijd neemt het vermogen om endogene insuline te produceren nog verder af.

De vernietiging van de bètacellen in de pancreas bij DT1 houdt verband met cellulaire immuunreacties tegen cellen in de eilandjes van Langerhans in de pancreas, genetische gevoeligheid waarbij genen betrokken zijn waarvan men aanneemt dat ze de immuunreactie moduleren en de aanwezigheid van autoantilichamen tegen verschillende componenten van de bètacellen in de eilandjes van Langerhans (d.w.z. autoantigenen)². Het klinisch begin van de ziekte wordt vaak voorafgegaan door de ontwikkeling van DT1-autoantilichamen. Autoantilichamen die gericht zijn tegen glutaminezuurdecarboxylase (GAD) met een molecuulmassa van 65 kDa (GAD65A), insulinoom-geassocieerd eiwit 2 (IA-2A), insuline of zinktransporterantigeen T8 (ZnT8A) worden algemeen beschouwd als diagnostische markers voor auto-immuundestructie van bètacellen en als voorspellende markers voor de ziekte. Gevoeligheid voor DT1 heeft ook een sterke genetische component waarbij het hoogste risico toe te schrijven is aan genen die coderen voor de klassieke humane leukocytenantigenen (HLA).

Acute en langdurige DT1-complicaties

Momenteel bestaat DT1-behandeling uit levenslange toediening van exogene insuline, een substitutietherapie die geen bevredigende preventie biedt voor acute of ernstige complicaties. De ziekte heeft een verwoestende invloed op de kwaliteit van leven (QoL, quality of life) van de patiënt als gevolg van de constante stress die de regulering van de bloedsuikerspiegel met zich meebrengt en de vaak optredende acute, ernstige en zelfs dodelijke bijwerkingen van gebrekkige regulering, diabetische ketoacidose (DKA) en hypoglykemie. Daarnaast lijden patiënten later aan zowel macro- als microvasculaire complicaties voor het hart, de zenuwen, ogen en nieren.

DKA is de meest voorkomende oorzaak van overlijden bij kinderen, tieners en jonge volwassenen met diabetes en leidt tot ongeveer 50% van alle overlijdensgevallen bij diabetici jonger dan 24 jaar en tot meer dan 160.000 ziekenhuisopnamen per jaar in de Verenigde Staten (VS). De kans op ketoacidose bij vastgestelde DT1 is 1% tot 10% per patiënt per jaar en een recent onderzoek in Schotland liet een zorgwekkende toename in mortaliteit zien als gevolg van DKA bij DT1-patiënten tussen 2004 en 2018. Hersenletsel is de belangrijkste oorzaak van mortaliteit en 10% tot 25% van de overlevenden van hersenoedeem hebben significante restmorbiditeit.

Klinisch ontwikkelingsprogramma van Diamyd

Diamyd is in de loop der jaren onderzocht in talrijke klinische onderzoeken met in totaal meer dan 1500 patiënten (actief of placebo), waarbij zowel subcutane (s.c.) als intralymfatische toedieningswegen zijn beoordeeld. Meer dan 900 patiënten zijn behandeld met actief Diamyd als s.c. injectie (in doses tot 500

µg) en ten minste 82 patiënten met intralymfatisch toegediend actief Diamyd (4 µg/dosis).

Alle klinische onderzoeken ondersteunden een gunstig veiligheidsprofiel, waarbij de behandeling met Diamyd goed werd verdragen. Verschillende fase II- en III-onderzoeken die zijn uitgevoerd van 2004 tot 2011 ter beoordeling van subcutane toediening van Diamyd boden echter geen uitsluitsel wat betreft de klinische werkzaamheid in de volledige onderzoekspopulatie.

Zie paragraaf 6.1 van het protocol voor verdere informatie.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513304-33-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De primaire doelstelling is het beoordelen van het effect van drie doses Diamyd in vergelijking met een placebo wat betreft (1) bètacelfunctie; en (2) beheersing van de bloedglucosewaarden bij adolescenten en volwassenen bij wie recent diabetes type 1 (T1D) vastgesteld is en die drager zijn van humaan leukocytenantigeen (HLA) haplotype DR3 DQ2 en hebben antilichamen tegen glutaminezuurdecarboxylase met een molecuulmassa van 65 kDa (GAD65).

Onderzoeksopzet

DIAGNODE 3 is een gerandomiseerd, dubbelblind placebogecontroleerd, multicenter fase III onderzoek van 24 maanden met parallelle groepen bij adolescenten en volwassenen bij wie recent T1D vastgesteld is en die het haplotype HLA DR3 DQ2 dragen. De HLA-genotypering van de patie*nt wordt bij het eerste screeningsbezoek (bezoek 1A) uitgevoerd nadat voorlopige geschiktheid bevestigd is op basis van reeds uitgevoerde beoordelingen. Indien de resultaten aangeven dat de patie*nt het HLA-haplotype HLA DR3 DQ2 draagt, dan komt de patie*nt naar het tweede screeningsbezoek (bezoek 1B) waarbij de overige screeningsprocedures uitgevoerd worden. Na B1C ondergaan patie*nten die geschikt worden bevonden 14 dagen CGM, zij krijgen voorlichting over diabetes en verzamelen zelfgerapporteerde diabetesinformatie in hun elektronisch dagboek. Patie*nten met een vitamine D-waarde < 100 nmol/l (40 ng/ml) bij de screening krijgen een oraal vitamine D-supplement (2000 IE per dag) vanaf bezoek 1C, 30 dagen vo*o*r de randomisatie. Insulinedoses worden 7 dagen na elk onderzoeksbezoek verzameld vanaf bezoek 1C. Bij bezoek 2 worden de patie*nten in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar e*e*n van de volgende twee behandelgroepen: Behandelgroep 1: 3 intralymfatische injecties van 4 µg (0,1 ml) Diamyd toegediend op dag 0, 30 en 60 Behandelgroep 2: 3 intralymfatische injecties van 0,1 ml placebo toegediend op dag 0, 30 en 60 De randomisatie wordt gestratificeerd naar HLA subgroep (aanwezigheid of afwezigheid van HLA DR4 DQ8) en naar regio. Het maximale aantal volwassen patie*nten (> 18 jaar) dat voor het onderzoek geworven wordt is 160. De injecties met Diamyd of placebo worden toegediend in

de lymfklier in de lies door bevoegd personeel met behulp van echografie. Voor zover mogelijk moet het onderzoeksgeneesmiddel in dezelfde lymfklier geïnjecteed worden; wanneer dat niet uitvoerbaar is, is injecteren in een andere lymfklier aanvaardbaar. De vitamine D-waarden worden tijdens het gehele onderzoek gemonitord. Een oraal vitamine D-supplement (2000 IE per dag) wordt toegediend vanaf dag 30 (bezoek 1C) t/m dag 90 (bezoek 5), gedurende in totaal 120 dagen, bij patiënten die bij de screening een waarde < 100 nmol/l (40 ng/ml) hebben. Er wordt een 2 uur durende MMTT uitgevoerd bij de nuchtere patiënt (> 10 uur niet gegeten) bij baseline (bezoek 2) en na 6 (bezoek 6), 15 (bezoek 8) en 24 maanden (bezoek 11, einde onderzoek [EoS]). De waarden van door de maaltijd gestimuleerde plasmaglucose en C peptide worden tijdens de gehele MMTT gemeten. De waarden van nuchter C peptide, HbA1c, nuchtere plasmaglucose en GAD65 antilichamen worden tijdens het gehele onderzoek gemonitord. CGM wordt gedurende 14 dagen uitgevoerd na bezoek 1C en na de bezoeken na 6 (bezoek 6), 15 (bezoek 8) en 24 maanden (bezoek 11, EoS). De patiënt/verzorgers vullen vragenlijsten in over de kwaliteit van leven voor het beoordelen van de impact van het onderzoeksgeneesmiddel op hun leven bij baseline (bezoek 2) en na 6 (bezoek 6), 15 (bezoek 8) en 24 maanden (bezoek 11, EoS). De veiligheid wordt beoordeeld via lichamelijke onderzoeken, neurologische beoordelingen, vitale functies, klinische laboratoriumonderzoeken, monitoring van injectieplaatsreacties en ongewenste voorvallen (adverse events, AE's). Informatie over episodes met lichte/matige hypoglykemie wordt verzameld in het elektronisch dagboek gedurende perioden van 14 dagen na bezoek 1C (aanloop) en na 6 (bezoek 6), 15 (bezoek 8) en 24 maanden (bezoek 11, EoS). Alle episodes met ernstige hypoglykemie worden verzameld in het elektronisch dagboek vanaf bezoek 1C en worden gerapporteerd bij elk onderzoeksbezoek vanaf bezoek 2. Ziekenhuisopname wegens DKA wordt vastgelegd in het elektronisch dagboek vanaf bezoek 1C en gerapporteerd bij elk onderzoeksbezoek vanaf bezoek 2. De onderzoeker bepaalt of het DKA voorval een daadwerkelijk voorval is na het doornemen van het medische dagboek van de patiënt en beschikbare laboratoriumparameters (indien mogelijk) en/of de ontslagbrief van het ziekenhuis en voert het DKA-voorval in het eCRF in. De co-primaire werkzaamheidseindpunten en secundaire eindpunten worden geanalyseerd nadat alle gerandomiseerde patiënten het onderzoeksbezoek na 24 maanden afgelegd hebben (tenzij hun deelname voortdurend dat bezoek vroegtijdig beëindigd is). De blindering blijft in stand voor alle patiënten/verzorgers en personeel van de locatie totdat de database is gesloten aan het einde van het onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Bij bezoek 2 worden de patiënten in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar één van de volgende twee behandelgroepen: Behandelgroep 1: 3 intralymfatische injecties van 4 µg (0,1 ml) Diamyd toegediend op dag 0, 30 en 60 Behandelgroep 2: 3 intralymfatische injecties van 0,1 ml placebo toegediend op dag 0, 30 en 60

Inschatting van belasting en risico

Er bestaat een grote on vervulde medische behoefte aan het behoud van de bètacelfunctie bij DT1. Er wordt al tientallen jaren getracht ziekteprogressie te vertragen of te stoppen, maar onderzoeken naar klinische interventie bij patiënten met kort geleden begonnen DT1 hebben tot nu toe geen of slechts beperkte werkzaamheid laten zien, wat de complexiteit van de ziekte, en de moeizame vertaling van diermodellen naar humane DT1 benadrukt.

Antigeenspecifieke immunotherapie, zoals Diamyd, is bedoeld om de onderliggende oorzaken van de ziekte te behandelen en het immuunsysteem specifiek aan te passen om de degeneratie van de insulineproducerende bètacellen definitief een halt toe te roepen. Diamyd heeft in alle 15 klinische onderzoeken die tot nu toe zijn opgezet een gunstig veiligheidsprofiel laten zien en de verdraagbaarheid van intralymfatische therapie en s.c. therapie lijken vergelijkbaar. Ter bescherming van de patiënten zal een toezichtscommissie voor data en veiligheid (DSMB, Data and Safety Monitoring Board) de onderzoeksgegevens tweemaal per jaar beoordelen.

Diamyd is een van de eerste mogelijke op precisiegeneeskunde gebaseerde behandelingen voor DT1, waarvan de genetisch bepaalde subpopulatie van patiënten die drager zijn van het haplotype HLA DR3-DQ2 waarschijnlijk het meest zal profiteren. Gezien het gunstige veiligheidsprofiel en de klinische werkzaamheid bij personen met HLA DR3-DQ2 wordt aangenomen dat de mogelijke voordelen van behandeling met Diamyd duidelijk opwegen tegen de mogelijke risico's.

Contactpersonen

Publiek

ICON Clinical Research

Van Swietenlaan 6
Groningen 9728 NZ
NL

Wetenschappelijk

ICON Clinical Research

Van Swietenlaan 6
Groningen 9728 NZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Moet in staat zijn schriftelijke, ondertekende en gedateerde geïnformeerde toestemming te verstrekken; en bij een patiënt die minderjarig is, bij de leeftijd passende instemming (overeenkomstig plaatselijke regelgeving) en toestemming van ouder/verzorger. 2. Mannelijke en vrouwelijke deelnemers ≥ 12 en < 29 jaar op het moment van screening. (B1A) 3. T1D is vastgesteld (volgens de classificatie van de American Diabetes Association [ADA]) ≤ 6 maanden geleden ten tijde van de screening. (B1a) 4. Drager van HLA-haplotype DR3 DQ2 (alle patiënten worden hierop getest; eerdere genetische testresultaten worden niet geaccepteerd). 5. Nuchter C peptide $\geq 0,12$ nmol/l ($\geq 0,36$ ng/ml) bij ten minste één gelegenheid (maximaal twee tests op verschillende dagen tijdens de screeningsperiode). 6. Detecteerbare circulerende GAD65 antilichamen (laagste detectieniveau gedefinieerd door de methode die gebruikt wordt door het centrale laboratorium). 7. HbA1c gehalte tussen 35 en 80 mmol/mol (5,4 tot 9,5%) bij ten minste één gelegenheid voorafgaand aan randomisatie (maximaal één aanvullende test binnen één maand vanaf B1B). 8. Gebruikt een stabiele insulinedosis of insulinedoseringschema gedurende één maand voorafgaand aan inclusie met beperkte fluctuatie in dagelijkse insulinebehoefte volgens beoordeling door de onderzoeker. Als bijvoorbeeld de gemiddelde insulinedosis/kg/24u in een periode van 7 dagen vergeleken met de voorgaande periode van 7 dagen niet meer dan ongeveer 15% varieert en/of als de dagelijkse insulinedosis niet meer dan 0,1 E/kg/24u varieert, dan kan de dosis als stabiel beschouwd worden. Personen bij wie T1D is vastgesteld volgens de ADA classificatie maar die geen insuline gebruiken, komen in aanmerking voor deelname. 9. i. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten ermee instemmen zwangerschap te voorkomen en bij de desbetreffende onderzoeksbezoeken een zwangerschapstest te ondergaan die een negatief resultaat moet hebben. Vrouwen

in de vruchtbare leeftijd moeten instemmen met het gebruik van zeer doeltreffende anticonceptie, gedurende de behandeling en tot 90 dagen na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel. Anticonceptiemethoden die als zeer doeltreffend beschouwd worden (d.w.z. met een faalpercentage van minder dan 1% per jaar bij consequent en juist gebruik) zijn onder andere: • Gecombineerde hormonale anticonceptie (met oestrogeen en progestageen) samenhangend met ovulatieremming: o Oraal. o Intravaginaal. o Transdermaal. • Hormonale anticonceptie met alleen progestageen samenhangend met ovulatieremming: o Oraal. o Injecteerbaar. o Implanteerbaar. • Spiraaltje. • Hormoonspiraaltje. • Afsluiting van de beide eileiders (bilaterale tuba occlusie). • Partner die een vasectomie heeft ondergaan (een partner die vasectomie heeft ondergaan is een zeer doeltreffende anticonceptiemethode op voorwaarde dat de partner de enige seksuele partner is van de vrouwelijke onderzoeksdeelnemer en dat door een arts vastgesteld is dat de vasectomie succesvol was). • Seksuele onthouding (seksuele onthouding wordt alleen beschouwd als zeer doeltreffende methode indien het wordt gedefinieerd als onthouding van heteroseksuele geslachtsgemeenschap tijdens de gehele periode van risico in verband met de onderzoeksgeneesmiddelen. De betrouwbaarheid van seksuele onthouding moet worden beoordeeld in relatie tot de duur van het klinische onderzoek en de verkozen en gebruikelijke levensstijl van de patie*nt). 9. ii. Mannelijke patie*nten moeten instemmen met onthouding van heteroseksuele seks tijdens de behandeling en gedurende 90 dagen na afloop van de behandeling, of, indien zij seksueel actief zijn, met het gebruik van twee doeltreffende methoden van anticonceptie (d.w.z. de man gebruikt een condoom en de vrouw gebruikt anticonceptie) tijdens de behandeling en 90 dagen daarna. Aanvaardbare anticonceptie voor de man is als volgt: • Condoom (mannelijk). • Onthouding van heteroseksuele geslachtsgemeenschap. • Vasectomie. De instemming met onthouding of het gebruik van twee doeltreffende anticonceptiemethoden wordt duidelijk beschreven in de gei*nformeerde toestemming; de patie*nt of wettelijk vertegenwoordigers (d.w.z. ouders, verzorgers of voogden) moeten dit specifieke onderdeel ondertekenen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Deelname aan een ander onderzoek gericht op het bei*nvloeden van de be*tacelfunctie vanaf het moment waarop T1D is vastgesteld. 2. Behandeling met een oraal geneesmiddel tegen diabetes of injecteerbare niet-insulinebehandeling tegen diabetes binnen 3 maanden voorafgaand aan de randomisatie. 3. Voorgeschiedenis van ouderdomsdiabetes bij jongeren (maturity-onset diabetes of the young, MODY). 4. Operatie aan de pancreas, chronische pancreatitis of andere aandoeningen van de pancreas waardoor een verlaagde be*tacelcapaciteit kan ontstaan (bijv. pancreatogene diabetes). 5. Het optreden van DKA of ernstige hypoglykemie waarvoor ziekenhuisopname nodig was in de periode van 90 dagen voorafgaand aan de Randomisatie. 6. Teken en symptomen die wijzen op diabetes

die zeer slecht onder controle is, d.w.z. voortdurend gewichtsverlies, polyurie of polydipsie. 7. Hematologische aandoening waardoor HbA1c niet geïnterpreteerd kan worden, waaronder: a) Hemoglobinopathie, met uitzondering van sikkelcelanemie of thalassemia minor; of chronische of recidiverende hemolyse. b) Donatie van bloed of bloedproducten aan een bloedbank, bloedtransfusie of deelname aan een klinisch onderzoek waarbij > 400 ml bloed afgenomen is tijdens de 8 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek (B1B). c) Significante bloedarmoede door ijzerdeficiëntie. d) Misvormingen in het hart of vaso-occlusieve crisis (VOC) waardoor snellere afbraak van erythrocyten plaatsvindt. 8. Behandeling met commerciële of vrij verkrijgbare vitamine D ten tijde van de screening (B1C) en niet bereid zijn die niet te gebruiken tijdens de 120 dagen waarin de patiënt de in het onderzoek verstrekte vitamine D krijgt. Een patiënt die vitamine D gebruikt ten tijde van de screening (B1C) moet bereid zijn over te stappen op de in het onderzoek verstrekte vitamine D en die in te nemen volgens de vereisten van het onderzoek. 9. Iedere klinisch significante voorgeschiedenis van een acute reactie op een vaccin of een van de bestanddelen daarvan (bijv. Alhydrogel). 10. Behandeling met een (levend of inactief) vaccin, waaronder griepvaccin en een vaccin tegen coronavirus disease 2019 (COVID 19), binnen 4 weken voorafgaand aan de geplande eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel; of geplande behandeling met een vaccin tot 4 weken na de laatste injectie met het onderzoeksgeneesmiddel. 11. Acute of chronische huidinfectie of een aandoening die intralymfatische injectie onmogelijk maakt. 12. Recente (in de afgelopen 12 maanden) of huidige behandeling met immunosuppressiva, waaronder chronisch gebruik van glucocorticoiden. Gebruik van geïnhaleerde, topische en intranasale steroïden is aanvaardbaar. Kortlopende (bijv. ≤ 5 dagen) orale of intra-articulaire injecties met steroïden zijn toegestaan tijdens het onderzoek. 13. Continue/chronische behandeling met vrij verkrijgbare of voorgeschreven ontstekingsremmers. Kortdurend gebruik (bijv. < 7 dagen) is toegestaan, bijvoorbeeld bij hoofdpijn of koorts. 14. Bekende of vermoede acute besmetting, waaronder COVID 19 of griep, ten tijde van de randomisatie of binnen 4 weken voorafgaand aan de randomisatie. 15. Een voorgeschiedenis van epilepsie, hoofdtrauma of cerebrovasculair accident, of klinische kenmerken van continue motorische activiteit in proximale spieren. 16. Bekende diagnose van besmetting met humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis B of hepatitis C. Een patiënt die eerder besmet is geweest met hepatitis C die nu genezen is, kan wel in aanmerking komen. 17. Een klinisch significante gelijktijdige medische aandoening, waaronder maar niet beperkt tot andere auto-immuunziekten, cardiovasculaire, gastro-intestinale, hematologische, immunologische, renale waaronder een voorgeschiedenis van niertransplantatie en neurologische aandoeningen (inclusief de ziekte van Batten), significante diabetescomplicatie, een onderliggende aandoening of behandeling die mogelijk van invloed is op de afbraak van rode bloedcellen of andere ziekten die naar het oordeel van de onderzoeker de deelname aan of procedures van het onderzoek zouden verstoren. Coeliakie met geschikt dieet voor de diagnose of die ontdekt wordt door een toename aan auto-antilichamen bij de screening (B1B) is toegestaan. 18. Voorgeschiedenis van significante leveraandoening of

alanine-aminotransferase (ALAT) bij de screening > 2,5 x de bovengrens van normaal (upper limit of normal, ULN) of aspartaataminotransferase (ASAT) 3 x ULN en/of totaal bilirubine > 2 x ULN. Patie*nten met gedocumenteerd syndroom van Gilbert en een totaal bilirubinegehalte ≥ 2 x ULN wegens ongeconjugeerde hyperbilirubinemie, zonder overige leverstoornis, zijn toegestaan. 19. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (estimated glomerular filtration rate, eGFR) berekend aan de hand van de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD Epi)-formule voor personen > 18 jaar, of aan de hand van de Schwartz-vergelijking voor personen van 12 tot 18 jaar, <90 ml/min per 1,73 m of snel verergerende nierziekte. 20. Een patie*nt met hypothyreoi*die of hyperthyreoi*die moet ten minste 3 maanden voorafgaand aan de randomisatie een stabiele behandeling volgen (met normale waarden voor vrij thyroxine [T4] bij hypothyreoi*die). Zie protocol andere uitsluitingscriteria.

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:	02-09-2022
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Diamyd
Generieke naam:	rhGAD65

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-10-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-12-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-06-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-07-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-10-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-10-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-01-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum:	24-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	CTIS2024-513304-33-00
EudraCT	EUCTR2021-002731-32-NL
CCMO	NL78794.100.21