

Een first-in-human , gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met eenmalige oplopende doseringen om CIT-013 te onderzoeken in gezonde vrijwilligers met en zonder een intraveneuze lipopolysaccharide challenge en gerepeteerde dosering in gezonde vrijwilligers en patiënten met reumatoïde arthritis.

Gepubliceerd: 27-05-2021 Laatste bijgewerkt: 02-12-2024

Deel A: • Om de veiligheid en verdraagbaarheid van CIT-013 na toediening van eenmalige oplopende dosis in gezonde vrijwilligers te onderzoeken. • Om de farmacokinetiek van CIT-013 te onderzoeken na toediening van eenmalige, oplopende, intraveneuze...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56333

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CIT013 First in Human studie

Aandoening

- Overige aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

Acute en chronische ontstekingsziekten, auto-immuunziekten

Aandoening

Acute and chronic inflammatory disorders and Rheumatic Arthritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Citryll

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Antilichaam, FIH, LPS, NETosis, RA, Reumatoïde Artritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel A

- Tijdens de studie bij elk studiebezoek optredende (ernstige) ongewenste voorvallen ((S) AE's)
- Gelijktijdige medicatie gedurende de studie bij elk studiebezoek
- Vitale functies (polsslag (bpm), systolische bloeddruk (mmHg), diastolische bloeddruk (mmHg))
- Klinisch laboratoriumtesten (hematologie, bloedchemie en urineonderzoek)
- ECG-parameters (hartslag (HR) (bpm), PR, QRS, QT, QTcB, QTcF)
- PK-parameters van CIT-013 door niet-compartmentele analyse van de serumconcentratie-tijdgegevens: Eenmalige oplopende dosis:
- AUCinf, AUClast, CL, Cmax, t1/2, tlag, tmax, Vz

- Dosis-genormaliseerde PK-parameters: AUCinf, AUClast, Cmax

Secundaire uitkomstmaten

Deel B

- Tijdens de studie bij elk studiebezoek optredende (ernstige) ongewenste voorvallen ((S) AE's)
- Gelijktijdige medicatie tijdens de studie bij elk studiebezoek
- Vitale functies (polsslag (bpm), systolische bloeddruk (mmHg), diastolische bloeddruk (mmHg))
- Klinische laboratoriumtesten (hematologie, bloedchemie en urineonderzoek)
- ECG-parameters (hartslag (HR) (bpm), PR, QRS, QT, QTcB, QTcF)
- PK-parameters van CIT-013 door niet-compartmentele analyse van de serumconcentratie-tijdgegevens na een eenmalige dosering
- AUCinf, AUClast, CL, Cmax, t1 / 2, tmax, Vz
- Dosis-genormaliseerde PK-parameters: AUCinf, AUClast, Cmax

Verandering van basislijn naar elk meetpunt tijdens elke behandelingsperiode:

- Circulerende cytokines en / of chemokines geïnduceerd door in vivo LPS-challenge,
- Circulerende immuuncellen geïnduceerd door in vivo LPS-challenge,
- Circulerende NET-componenten geïnduceerd door in vivo LPS-challenge

Deel C

- Tijdens de behandeling optredende (ernstige) bijwerkingen ((S)AE's) tijdens

het onderzoek bij elk onderzoeksbezoek, inclusief frequentie, duur en ernst van lokale tekenen en symptomen op de injectieplaats.

- Gelijktijdige medicatie gedurende het hele onderzoek bij elk studiebezoek
- Vitale functies (pulsfrequentie (bpm), systolische bloeddruk (mmHg), diastolische bloeddruk (mmHg)) volgens het beoordelingsschema
- Klinische laboratoriumtesten (hematologie, bloedchemie en urineonderzoek) volgens beoordelingsschema
- ECG-parameters (hartslag (HR) (bpm), PR, QRS, QT, QTcB, QTcF) volgens beoordelingsschema
- PK-parameters van CIT-013 door niet-compartmentele analyse van de serumconcentratie-tijdgegevens: Enkelvoudige oplopende dosis: AUCinf, AUClast, CL, Cmax, t1/2, tlag, tmax, Vz
- Dosisgenormaliseerde farmacokinetische parameters: AUCinf, AUClast, Cmax

Deel D:

- Tijdens de behandeling optredende (ernstige) bijwerkingen ((S)AE's) tijdens het onderzoek bij elk onderzoeksbezoek, inclusief frequentie, duur en ernst van lokale tekenen en symptomen op de injectieplaats.
- Gelijktijdige medicatie gedurende het hele onderzoek bij elk studiebezoek
- Vitale functies (pulsfrequentie (bpm), systolische bloeddruk (mmHg), diastolische bloeddruk (mmHg)) volgens het beoordelingsschema
- Klinische laboratoriumtesten (hematologie, bloedchemie en urineonderzoek) volgens beoordelingsschema
- ECG-parameters (hartslag (HR) (bpm), PR, QRS, QT, QTcB, QTcF) volgens

beoordelingsschema

- PK-parameters van CIT-013 door niet-compartmentele analyse van de serumconcentratie-tijdgegevens: NA de eerste dosis: AUCinf, AUClast, CL, Cmax, t1/2, tlag, tmax, Vz

Dosis-genormaliseerde farmacokinetische parameters: AUCinf, AUClast, Cmax

PK-parameters van CIT-013 door niet-compartmentele analyse van de serumconcentratie-tijdgegevens na de tweede dosis: AUC0-14 dagen, Cmax, t1/2, tmax

- Dosis-genormaliseerde farmacokinetische parameters: AUC0-14 dagen, Cmax

Verandering van baseline tot elk meetmoment tijdens elke behandelingsperiode:

- Circulerende cytokines en/of chemokines,
- Circulerende NET-componenten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Neutrofielen, het meest voorkomende type leukocyten in menselijk bloed, dragen bij tot de eerste verdedigingslinie en gebruiken hun uitgebreide arsenaal om de gastheer tegen infectie te beschermen. Neutrofielen doden microben via fagocytose, de productie van reactieve zuurstof delen of het vrijlaten van hun korrelige inhoud. Een meer recent beschreven antimicrobiële functie is de vorming van neutrofiele extracellulaire vallen (NET's). NET's vangen en elimineren op efficiënte wijze pathogenen en beschermen muizen en mensen tegen bacteriële en schimmelinfecties. Ondanks hun belang in de verdediging van de gastheer, wordt afwijkende en langdurige vrijlating van NET geassocieerd met de pathofysiologie van vele acute en chronische ontstekingsziekten. In het

bijzonder draagt onvolledige klaring van NET's bij tot vasculaire schade, die kan leiden tot weefselschade en orgaanfalen, of zelfs de dood. Van NET's is aangetoond dat zij weefselherstelsignalen blokkeren, wat leidt tot een verminderde wondgenezing bij diabetes, terwijl activering van het stollingssysteem door NET's de bloedvaten afsluit bij trombose. Bovendien zijn antimicrobiële eiwitten en histonen die aanwezig zijn in NET's zeer cytotoxisch en induceren endotheeldisfunctie in systemische lupus erythematosus (SLE), vasculitis, en sepsis. Bovendien zijn NET's een bron van auto-antigenen en triggeren ze auto-immuniteit, die wordt geassocieerd met de productie van auto-antilichamen tegen verschillende NET-componenten in reumatoïde artritis (RA), small-vessel vasculitis (SVV) antifosfolipidensyndroom (APS) en SLE.

Verschillende stimuli (b.v. microben, cytokinen, immuuncomplexen) kunnen de vorming van NET in gang zetten door binding aan neutrofiële receptoren die het endoplasmatisch reticulum activeren om opgeslagen calciumionen vrij te geven. Wanneer dit gebeurt vallen de kern- en korrelmembranen uiteen, het chromatine decondenseert en verspreidt zich in het cytoplasma, waar het zich vermengt met cytoplasmatische eiwitten. Citrullinatie van histonen door proteïne arginine deiminase 4 (PAD4) alsmede enzymatische degradatie van nucleosomen door neutrofiële elastase (NE) en myeloperoxidase (MPO) versterken verdere chromatine decondensatie. Tenslotte breekt het celmembraan als gevolg van de druk die wordt uitgeoefend door het zich uitbreidende chromatine, en het NET versierd met antimicrobiële eiwitten en toxische histonen wordt vrijgegeven in de extracellulaire ruimte. Gevormde NET's worden afgezet in ontstoken weefsel, maar kunnen tijdens een ontsteking ook in de bloedcirculatie worden aangetroffen. Aangezien het hierboven beschreven proces van NET-vorming alleen plaatsvindt in gevallen van microbiële en steriele ontsteking, is het vrijwel afwezig bij gezonde personen. Als er bij een gezond individu NET's ontstaan, zullen deze gemakkelijk worden afgebroken door desoxyribonucleasen. Citryll's klinische ontwikkelingskandidaat CIT-013 is een 'first in class' gehumaniseerd monoklonaal antilichaam, een zogenaamd therapeutisch anti-citrullinated proteïne antilichaam (tACPA), dat zich richt op de biologie van NET en de pathologische effecten ervan. Bijgevolg zijn de doelwitten van CIT-013 (NET's die gecitrullineerde histonen bevatten) niet aanwezig bij gezonde personen. Daarom worden in deel B van de studie gezonde vrijwilligers uitgedaagd met i.v. lipopolysacchariden (LPS) die een tijdelijke ontstekingsreactie en de inductie van NET's veroorzaken. Het effect van CIT-013 op deze ontstekingsreacties zal bestudeerd worden, evenals het NET-remmende en klaringseffect.

Aangezien NET-vorming alleen wordt geïnitieerd door een acute stimulus (bijv. infectie) of een afwijkende chronische stimulus (bijv. auto-immun- of immuundisregulatie), zullen in deel D van de studie reumatoïde artritis (RA)-patiënten met een stabiele ziekte worden opgenomen in de CIT-studie. De veiligheid, verdraagbaarheid en farmacodynamiek van -013 (effect op de inflammatoire toestand, remming van NET's en gevolgen) en in het bijzonder de farmacokinetiek van CIT-013, aangezien deze kan verschillen van het farmacokinetische profiel bij gezonde vrijwilligers als gevolg van

doelgediepte geneesmiddeldispositie-effecten.

Doel van het onderzoek

Deel A:

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van CIT-013 na toediening van eenmalige oplopende dosis in gezonde vrijwilligers te onderzoeken.
- Om de farmacokinetiek van CIT-013 te onderzoeken na toediening van eenmalige, oplopende, intraveneuze doses in gezonde vrijwilligers.

Deel B:

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van CIT-013 te onderzoeken na toediening van een eenmalige IV-dosering in gezonde vrijwilligers met LPS challenge.
- Om de farmacokinetiek van CIT-013 te onderzoeken na toediening van een eenmalige intraveneuze dosering in gezonde vrijwilligers met LPS-challenge.
- De farmacodynamische effecten van CIT-013 onderzoeken door de ontstekingsreactie te karakteriseren na toediening van een eenmalige, IV-dosering in gezonde vrijwilligers die met LPS challenge

Deel C:

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van CIT-013 te evalueren na toediening van een enkelvoudige subcutane dosis bij gezonde vrijwilligers.
- Om de biologische beschikbaarheid van CIT-013 te evalueren na toediening van een enkelvoudige subcutane dosis bij gezonde vrijwilligers.
- Om de farmacokinetiek van CIT-013 te evalueren na toediening van een enkelvoudige subcutane dosis bij gezonde vrijwilligers.

Deel D:

- Evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van CIT-013 na toediening van twee subcutane doses bij patiënten met RA en gezonde vrijwilligers.
- Evaluatie van de farmacokinetiek van CIT-013 na toediening van twee subcutane doses bij patiënten met RA en gezonde vrijwilligers.
- Evaluatie van de farmacodynamische effecten van CIT-013 door de inflammatoire toestand en ontstekingsremmende werking van CIT-013 te karakteriseren na toediening van twee subcutane doses aan patiënten.

Onderzoeksopzet

Deel A is een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studie met een eenmalige dosering (oplopend) voor het onderzoeken van de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetische profielen van CIT-013 in gezonde vrijwilligers.

Deel B is een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studie eenmalige dosering voor het onderzoeken van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetische en farmacodynamische profielen van CIT-013 gevolgd door een

LPS challenge in gezonde vrijwilligers.

Deel C is een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie in één centrum met twee vaste dosisniveaus voor de beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid, biologische beschikbaarheid en farmacokinetische profielen van CIT-013 bij gezonde vrijwilligers.

Deel D is een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie in twee centra met twee subcutane doses voor de beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetische en farmacodynamische profielen van CIT-013 bij RA-patiënten en gezonde vrijwilligers.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel A - Cohort 1: 0,1 mg/kg, 3 proefpersonen CIT-013 / 3 proefpersonen placebo - Cohort 2: 0,3 mg/kg, 6 proefpersonen CIT-013 / 2 placebo proefpersonen - Cohort 3: 0,9 mg/kg, 6 proefpersonen CIT-013 / 2 placebo proefpersonen - Cohort 4: 0,9 mg/kg, 3 proefpersonen CIT-013 / 1 proefpersoon placebo - Cohort 5: 0,9 mg/kg, 3 proefpersonen CIT-013 / 1 proefpersoon placebo - Cohort 6: 3,0 mg/kg, 1 proefpersoon CIT-013 / 1 proefpersoon placebo - Cohort 7: 1,8 mg/kg, 3 proefpersonen CIT-013 / 2 proefpersonen placebo Deel B - Cohort 1a en 1b: dosis afhankelijk van gegevens deel A. Tot 0,9 mg/kg, 3 proefpersonen CIT-013 / 3 proefpersonen placebo - Cohort 2: dosis afhankelijk van gegevens deel A en gegevens deel B cohort 1. Tot 3,0 mg/kg, 8 proefpersonen CIT-013 / 6 proefpersonen placebo. Deel C - Cohort 1: 50 mg, 6 proefpersonen CIT-013 / 2 proefpersonen placebo - Cohort 2: 100 mg, 6 proefpersonen CIT-013 / 2 proefpersonen placebo Deel D: Cohort 1: twee maal 25 mg subcutaan, 3 proefpersonen CIT-013 / 2 proefpersonen placebo Cohort 2: twee maal 50 mg subcutaan, 5 proefpersonen CIT-013 / 1 proefpersonen placebo Placebo (NaCl 0,9%) infuuszakken zullen geblindeerd worden klaargemaakt en toegediend aan de proefpersonen voor deel A, B, cohort 1 van deel C. Placebo (NaCl 2,0%) injecties worden bereid en geblindeerd toegediend aan de proefpersonen voor cohort 2 van deel C en deel D.

Inschatting van belasting en risico

Aangezien het moleculaire doelwit van CIT-013 (gecitrullineerde histonen) niet tot expressie komt in gezonde vrijwilligers, zijn er geen on-target veiligheidsproblemen voor deze first-in-human studie met gezonde vrijwilligers. Intraveneuze LPS challenges zullen worden uitgevoerd in studiedeel B om de expressie van het doelwit van CIT-013 te stimuleren. Dit laat toe om het farmacodynamisch effect van CIT-013 te evalueren. Aangezien het werkingsmechanisme van CIT-013 het stabiliseren en opruimen van NETting neutrofielen is, is een overdreven farmacodynamiek niet van belang. Dit zal de eerste toediening van CIT-013 aan mensen zijn, wat een eerste beoordeling zal geven van de veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van CIT-013. Enkel gezonde vrijwilligers zullen deelnemen, dus studiedeelnemers zullen geen therapeutisch voordeel ondervinden van deelname aan de geplande studie. Vrouwen die zwanger kunnen worden, zullen niet in de studie worden

opgenomen. In het klinische studieprotocol zijn veiligheidsmaatregelen opgenomen om potentiële risico's voor de deelnemende proefpersonen te beperken.

In humane volbloedculturen dreef CIT-013 IL-8 en TNF α reacties aan bij concentraties ≥ 10 $\mu\text{g/mL}$, een blootstellingsniveau dat beschouwd wordt als 'surrogaat NOAEL'. De grootte van de IL-8 respons was vergelijkbaar met die van Lemtrada, en de grootte van de TNF α respons was een derde van de respons die door Lemtrada werd opgewekt. In een klinische setting geeft Lemtrada vaak cytokine-inductie na infusie (90%; bij een dosis van 12 mg geeft dit een Cmax rond 1 $\mu\text{g/mL}$). Gebaseerd op de uitkomst van dit experiment, is voorzichtigheid geboden voor mogelijke cytokine reacties gedreven door CIT-013 in deze klinische studie. Dosis escalaties zullen geleid worden door cytokine niveaus waargenomen in het voorafgaande studie cohort.

Contactpersonen

Publiek

Citryll

Kloosterstraat 9
Oss 5349 AB
NL

Wetenschappelijk

Citryll

Kloosterstraat 9
Oss 5349 AB
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Inclusie criteria Deel A-C, en voor gezonde vrijwilligers part D:

1. Gezonde mannen of vrouwen, 18 tot 55 jaar (inclusief) bij de keuring. In Part B cohort 2 worden alleen gezonde mannen geïncludeerd. De gezondheid wordt geverifieerd door afwezigheid van bewijs van enige klinisch significante actieve of ongecontroleerde chronische ziekte na een gedetailleerde medische anamnese, een volledig lichamelijk onderzoek, vitale functies, laboratoriumtesten en een ECG;
2. Ondertekende geïnformeerde toestemmingsformulier, in staat en bereid om zich aan de eisen van het studieprotocol te houden.
3. Body mass index (BMI) tussen 18 en 32 kg/m², inclusief, en een lichaamsgewicht tussen 50 en 150 kg, inclusief, bij de keuring.
4. Alle mannelijke en vruchtbare vrouwelijke vrijwilligers moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens het onderzoek en bereid en in staat zijn om anticonceptie te blijven gebruiken gedurende ten minste 90 dagen na hun dosering van de studiemedicatie.
5. In staat zijn om goed te communiceren met de Onderzoeker in de Nederlandse taal en bereid zijn om zich te houden aan de eisen.

Inclusie criteria Deel D (patiënten):

1. Mannen of vrouwen van 18 tot 75 jaar (inclusief) bij screening gediagnosticeerd met RA (en die voldoen aan de ACR 2010-classificatiecriteria voor RA) gedurende ten minste 6 maanden.
2. Ondertekende geïnformeerde toestemmingsformulier, in staat en bereid om zich aan de eisen van het studieprotocol te houden.
3. Body mass index (BMI) tussen 18 en 32 kg/m², inclusief, en een lichaamsgewicht tussen 50 en 150 kg, inclusief, bij de keuring.
4. Alle mannelijke en vruchtbare vrouwelijke vrijwilligers moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens het onderzoek en bereid en in staat zijn om anticonceptie te blijven gebruiken gedurende ten minste 90 dagen na hun dosering van de studiemedicatie.
5. In staat zijn om goed te communiceren met de Onderzoeker in de Nederlandse taal en bereid zijn om zich te houden aan de eisen.
6. Bij conventionele DMARD zou het stabiel moeten zijn op een conventionele DMARD (d.w.z. methotrexaat, sulfasalazine, leflunomide en (hydroxy)chloroquine (en steroïden) gedurende ten minste 8 weken en bereid om de huidige stabiele behandeling gedurende 6 weken voort te zetten. De huidige behandeling met niet-conventionele DMARD's, waaronder monoklonale antilichamen, is niet toegestaan. Prednisolone $\leq$ 10 mg / dag is toegestaan.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Uitsluitingscriteria deel A-C en gezonde vrijwilligers in part D

In aanmerking komende proefpersonen mogen bij de screening of pre-dosis niet aan een van de volgende criteria voldoen:

1. Bewijs van enige actieve of chronische ziekte of aandoening die het gedrag van het onderzoek (na een gedetailleerde medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale functies, 12-afleidingen ECG en klinische laboratoriumparameters), of dat naar het oordeel van de onderzoeker een onaanvaardbaar risico voor de proefpersoon zou opleveren.
2. Klinisch significante afwijkingen als beoordeeld door de onderzoeker, in laboratoriumtestresultaten (inclusief lever- en nierpanels, volledig bloedbeeld, chemiepanel en urineonderzoek). Geringe afwijkingen van laboratoriumwaarden van het normale bereik kunnen worden geaccepteerd, indien beoordeeld door de onderzoeker of medisch gekwalificeerde aangewezen persoon als niet klinisch significant. In het geval van onzekere of twijfelachtige resultaten, kunnen tests die tijdens de screening zijn uitgevoerd, worden herhaald voordat ze worden gerandomiseerd om te bevestigen of ze in aanmerking komen of als klinisch irrelevant worden beoordeeld voor gezonde proefpersonen.
3. Elke bevestigde of vermoede ziekte of aandoening die verband houdt met aantasting van het immuunsysteem, waaronder auto-immuunziekten, HIV, asplenie of recidiverende ernstige infecties.
4. Gebruik van chronische (meer dan 14 dagen) immunosuppressiva of immunomodulerende geneesmiddelen in de 3 maanden voorafgaand aan de toediening van het IMP, of geïsoleerd (niet-chronisch) gebruik in de 30 dagen voorafgaand aan de toediening van het IMP.
8. Proefpersoon heeft een actieve, ongecontroleerde acute of chronische systemische fungale, bacteriële en/of virale infectie in de afgelopen 30 dagen gehad.
9. Proefpersonen met aanwijzingen voor of een voorgeschiedenis van klinisch significante hematologische, renale, endocriene, pulmonale, gastro-intestinale, cardiovasculaire, lever-, psychiatrische of neurologische aandoeningen.
11. Proefpersoon heeft een positieve test op basis van SARS-CoV-2 PCR binnen 72 uur voorafgaand aan het ontvangen van CIT-013.
14. Gebruik van geneesmiddelen op recept of vrij verkrijgbare geneesmiddelen, vitaminen, mineralen en voedingssupplementen, binnen 7 dagen of 5 halfwaardetijden (de langste periode is van toepassing) voorafgaand aan de eerste dosis studiemedicatie tot aan de EOS. Kruidensupplementen en hormoonsubstitutie therapie moeten 30 dagen voor de eerste dosis studiemedicatie tot aan de EOS worden gestaakt. Uitzonderd van deze lijst is paracetamol in doses van <4 g/dag op alle studiedagen behalve dag 1 van deel B. Uitzonderingen worden alleen gemaakt als de beweegreden duidelijk wordt gedocumenteerd door de onderzoeker.
15. Ontvangst van levend of verzwakt vaccin 90 dagen voorafgaand aan de eerste toediening van de studiemedicatie.

16. Vaccinatie (voltooiing van 2e vaccinatieshot indien van toepassing) tegen SARS-CoV-2 of griepvaccinaties minder dan 14 dagen voorafgaand aan de eerste toediening van de studiemedicatie.
17. Bekende overgevoeligheid voor één van de bestanddelen of hulpstoffen van CIT-013 of voorgeschiedenis van relevante geneesmiddel- en/of voedselallergie (anafylactische, anafylactoïde reacties).
20. Roken van meer dan 10 sigaretten (of equivalent) per week en/of gebruik van op nicotine gebaseerde producten binnen 1 maand voorafgaand aan de toediening van CIT-013 en/of onwil om zich te onthouden van het gebruik hiervan vanaf de keuring tot aan de EOS.
22. Extreme inspanning (bijv. marathon of triatlon) binnen 2 weken voor de keuring (deel A en B) en extreme inspanning (bijvoorbeeld marathon of triatlon) binnen 2 weken na screening of opname (deel C)
23. Proefpersoon heeft eerder deelgenomen aan een intraveneuze LPS challenge studie (alleen Deel B).

Uitsluitingscriteria deel D (patiënten)

In aanmerking komende proefpersonen mogen bij de screening of pre-dosis niet aan een van de volgende criteria voldoen:

1. Bewijs van enige actieve of chronische ziekte of aandoening anders dan reumatoïde artritis die het gedrag van het onderzoek (na een gedetailleerde medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale functies, 12-afleidingen ECG en klinische laboratoriumparameters), of dat naar het oordeel van de onderzoeker een onaanvaardbaar risico voor de proefpersoon zou opleveren.
2. Klinisch significante afwijkingen, zoals beoordeeld door de onderzoeker, in laboratoriumtestresultaten (inclusief lever- en nierpanels, volledig bloedbeeld, chemiepanel en urineonderzoek) die niet geassocieerd zijn met reumatoïde artritis, bekende comorbiditeit of het gebruik van gelijktijdige medicatie. Geringe afwijkingen van laboratoriumwaarden van het normale bereik kunnen worden geaccepteerd, indien beoordeeld door de onderzoeker of medisch gekwalificeerde aangewezen persoon als niet klinisch significant. In het geval van onzekere of twijfelachtige resultaten, kunnen tests die tijdens de screening zijn uitgevoerd, worden herhaald voordat ze worden gerandomiseerd om te bevestigen of ze in aanmerking komen of als klinisch irrelevant worden beoordeeld voor de patiënt.
3. Elke bevestigde of vermoede ziekte of aandoening anders dan reumatoïde artritis, geassocieerd met een stoornis van het immuunsysteem, inclusief auto-immuunziekten, HIV, asplenie of terugkerende ernstige infecties. Elke bevestigde significante overgevoeligheidsreactie op het geneesmiddel (waaronder anafylaxie), of bekende allergieën (niet-actieve hooikoorts is acceptabel).
4. Elke bevestigde significante overgevoeligheidsreacties op geneesmiddelen (waaronder anafylaxie) of bekende significante allergieën (niet-actieve hooikoorts, katten-/hondenallergieën of zeer milde, niet-relevante reacties zijn aanvaardbaar).
5. Positief Hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg), Hepatitis C-antilichaam (HCV Ab) of humaan immunodeficiëntievirus-antilichaam (HIV Ab) bij screening, of andere bekende infectie die systemische antibiotische therapie vereist

binnen drie maanden voorafgaand aan het onderzoek.

6. Proefpersoon heeft in de afgelopen 30 dagen een actieve, ongecontroleerde acute of chronische systemische schimmel-, bacteriële en/of virale infectie gehad.

7. Proefpersonen met een positieve urinedrugscreening bij screening of pre-dosis.

8. Proefpersoon heeft een positieve op SARS-CoV-2 PCR gebaseerde test binnen 72 uur na ontvangst van CIT-013.

9. Geschiedenis van misbruik van verslavende middelen (alcohol, illegale middelen) of huidig gebruik van meer dan 14 eenheden alcohol per week, drugsmisbruik of regelmatig gebruik van sedativa, hypnotica, kalmerende middelen of andere verslavende middelen. Uitzonderingen worden alleen gemaakt als de beredenering duidelijk is gedocumenteerd door de onderzoeker.

10. Behandeling met een onderzoeksgeneesmiddel binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden (afhankelijk van welke langer is) voorafgaand aan de eerste dosis CIT-013.

11. Ontvangst van levend of verzwakt vaccin 90 dagen voorafgaand aan de eerste studieinterventie toediening.

12. Vaccinatie tegen SARS-CoV-2- of griepvaccinaties minder dan 14 dagen voorafgaand aan de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.

13. Donatie (of verlies) van volbloed of plasma van 500 ml of meer gedurende de 12 weken voorafgaand aan de toediening van CIT-013.

14. Injecteerbare corticosteroïden of behandeling met > 10 mg/dag dosis oraal prednisolon of equivalent binnen 4 weken voorafgaand aan de screening.

Geïnhaleerde glucocorticoïden zijn toegestaan. Lokale steroïden zijn toegestaan, maar proefpersonen mogen niet meer dan 100 gram van een milde tot matige lokale corticosteroïden crème per week hebben gekregen, 50 gram van een krachtige corticosteroïden crème per week of 30 gram van een zeer krachtige lokale corticosteroïden crème per week in de 4 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek.

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 28-07-2021
Aantal proefpersonen: 84
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: CIT-013
Generieke naam: NA

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-05-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-07-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-07-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-08-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-08-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	26-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	03-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	07-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	10-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 24009

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2020-005848-36-NL
CCMO	NL77528.056.21