

Een fase 1, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, meerdere doses studie, om de immunofarmacologie van EDP1066 in verschillende formuleringen te onderzoeken.

Gepubliceerd: 30-01-2019 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

primair* Om het effect van EDP1066 in meerdere formuleringen op het immuunsysteem te evalueren. secundair* Om de veiligheid en verdraagbaarheid van EDP1066 in meerdere formuleringen te evalueren.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Immuunstoornissen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48298

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MAD immunofarmacologie studie van EDP1066 in meerdere formuleringen

Aandoening

- Immuunstoornissen NEG

Synoniemen aandoening

Auto-Immuun ziekten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Evelo Biosciences Inc.

Overige ondersteuning: Evelo Biosciences Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Auto-immuunziektes, EDP1066, KLH antigeen challenge

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- o KLH challenge

- * Serum anti-KLH IgM- en IgG-titers

- * LSCI - basal flow en flare

- * multispectrale beeldvorming - CIELAB color a * en gemiddeld roodheidsniveau

- * Ex-vivo lymfocytactivering

- o Volbloed ex vivo PHA en LPS challenge met cytokine release als uitleesmaat
middels MSD

- o Circulerende regulatoire T-cellen en B cel subsets

Secundaire uitkomstmaten

- o (ernstige) bijwerkingen ((S) AE's) waarvoor behandeling noodzakelijk is

- o Klinische laboratoriumtesten

- * Hematologie

- * chemie

- * urineonderzoek

- o Vitale tekenen

- * Polsfrequentie (bpm)

- * Systolische bloeddruk (mmHg)

- * Diastolische bloeddruk (mmHg)
- o ECG
- * Hartslag (HR) (bpm), PR, QRS, QT, QTcF
- o Lichamelijk onderzoek
- o Bristol-stoelgangsschaal
- o ontlasting vragenlijst
- o immunologische markers in het bloed
- * Cytokinen b.v. TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13
- * Immunoglobulinen, b.v. IgG (inclusief individuele subklassen IgG1 tot IgG4), IgM, IgA
- * Leukocytesubsets, b.v. CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD19 +, NK-cellen en CD14 +
- o Specifieke markers van GI-integriteit
- * Faecaal calprotectine
- o EDP1066-prevalentie in ontlastingsmonsters (transittijd en persistentie)
- * Strain-specifieke PCR
- o Faecale microbiom samenstelling
- * 16S RNA-sequencing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In de afgelopen decennia is er bewijs naar voren gekomen voor een wisselwerking tussen de darmflora (microbiom) en het immuunsysteem. Verandering in de samenstelling van het darmmicrobiom is in verband gebracht met de aanwezigheid van verschillende (auto)immuunziekten. Evelo Biosciences heeft individuele microbiële stammen van menselijke commensale bacteriën geïdentificeerd en geselecteerd op basis van hun eigenschappen om het immuunsysteem te moduleren

om te gebruiken als therapeutica voor auto-immuunziekten, b.v. psoriasis en eczeem. Deze individuele microbiële stammen worden monoklonale microben genoemd. Van deze microben wordt verwacht dat zij uitsluitend in de darmen aanwezig zijn en plaatselijk reageren op immuuncellen, hetgeen een systemisch immunomodulatorisch effect teweegbrengt. Als ze in staat zijn om meerdere immunowegen bij mensen te moduleren, zoals verschillende preklinische studies suggereren, hebben ze het potentieel om een **goede therapeutische strategie te worden bij patiënten met (auto)immuunziekten, hetzij als monotherapie of in combinatie met andere middelen.

Doel van het onderzoek

primair

* Om het effect van EDP1066 in meerdere formuleringen op het immuunsysteem te evalueren.

secundair

* Om de veiligheid en verdraagbaarheid van EDP1066 in meerdere formuleringen te evalueren.

Onderzoeksopzet

Dit is een single-center, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie om het effect van EDP1066 op het immuunsysteem te evalueren, met behulp van een KLH-challenge.

Onderzoeksproduct en/of interventie

EDP1066 KLH

Inschatting van belasting en risico

EDP1066 is een natuurlijk organisme dat wordt gebruikt in probiotische formuleringen, voedselproductie en zuivelproductie. Het is een gram-positieve bacterie die gevoelig is voor de belangrijkste klassen van antibiotica, b.v. penicillines en cefalosporines. Er zijn zeldzame gevallen gemeld van infecties die in de literatuur zijn benoemd, hoewel deze reageren op standaard antibiotische therapie. Soortgelijke doseringen van Lactococcus-soorten zijn als probiotica gegeven zonder enige verdraagbaarheidsproblemen, waardoor er vertrouwen is dat EDP1066 goed zal worden verdragen. Het bewijsmateriaal dat tot nu toe beschikbaar is, suggereert dat EDP1066 zeer goed zal worden verdragen en dat het wordt onderzocht op zijn potentiële voordeel bij chronische immuno-inflammatoire aandoeningen. De eerste geteste omstandigheden zijn lichte tot matige psoriasis en lichte tot matige atopische eczeem. Een goed verdragen orale therapie zou aanzienlijk voordeel kunnen bieden in beide aandoeningen en op dit moment wordt verwacht dat EDP1066 zal worden gebruikt in bij ziekte in een vroeg stadium voordat de interventie van therapie met

biologicals vereist is.

Het onderzoeksontwerp is eerder in veel FIH-onderzoeken gebruikt en wordt door wetenschappers en regelgevende instanties geaccepteerd. Alle geneesmiddel toedieningen zullen in de kliniek onder medisch toezicht worden uitgevoerd. De patiënten die een studiemedicijn krijgen, blijven minstens 48 uur na hun eerste toediening van het studiegeneesmiddel in de kliniek. Zo kunnen de personen tijdens de verschillende behandelingen nauwlettend worden gevolgd en wordt er gemonitored op eventuele nadelige symptomen. Zorgvuldige observatie en medisch monitoring zal elk geassocieerd risico in dit onderzoekminimaliseren als er volgens protocol wordt gewerkt.

Contactpersonen

Publiek

Evelo Biosciences Inc.

Memorial Drive 620
Cambridge 02139 MA
GB

Wetenschappelijk

Evelo Biosciences Inc.

Memorial Drive 620
Cambridge 02139 MA
GB

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)

Deelnemers komen alleen in aanmerking voor deelname aan het onderzoek als alle volgende criteria van toepassing zijn:

1. Kan ondertekende informed consent geven, en de vereisten en beperkingen die zijn opgenomen in het informed consent-formulier (ICF) en in dit protocol naleven. Verkregen voorafgaand aan screeningprocedures en in overeenstemming met nationale, lokale, institutionele richtlijnen.
2. Leeftijd * 18 jaar tot 60 jaar, inclusief.
3. Deelnemer heeft een body mass index van * 18 kg / m² tot * 35 kg / m² op screening.
4. Anticonceptie:
 - a. Mannelijke deelnemers:
 - * Een mannelijke deelnemer moet ermee instemmen om tijdens de deelname aan dit onderzoek en gedurende een periode van 90 dagen na de laatste dosis anticonceptie te gebruiken zoals aangegeven in rubriek 4.5.1 van het protocol en afzien van het doneren van sperma gedurende deze periode.
 - b. Vrouwelijke deelnemers:
 - * Een vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking om deel te nemen als zij niet zwanger is, niet van plan is om zwanger te worden tijdens het onderzoek, en geen borstvoeding geeft, en dat ten minste een van de volgende voorwaarden van toepassing is:
 - a. Is geen vrouw in de vruchtbare leeftijd (WOCBP)
OF
 - b. Een WOCBP die ermee instemt om de anticonceptie te gebruiken tijdens hun deelname aan deze studie, zoals aangegeven in rubriek 4.5.1 van het protocol en gedurende ten minste 3 volledige menstruatiecycli (*90 dagen) na de laatste EDP1066-dosis.
5. CRP * 10 mg/L en fecaal calprotectine * 150 mcg/g feces. Overschrijding van deze drempels kan door de onderzoeker worden toegestaan **indien deze klinisch irrelevant worden geacht.
6. De deelnemer heeft klinische laboratoriumevaluaties (inclusief klinische chemie, hematologie en complete urineanalyse) binnen het referentiebereik voor het testlaboratorium, tenzij de resultaten door de onderzoeker geacht worden niet klinisch significant te zijn (1 herhalingstest is toegestaan).
7. Deelnemers die openlijk gezond zijn, zoals bepaald door medische evaluatie, waaronder medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, laboratoriumtests en hartmonitoring bij screening en op dag 1.
8. Deelnemer heeft het vermogen om goed te communiceren met de onderzoeker in de Nederlandse taal en bereid om te voldoen aan de onderzoeksbeperkingen.
9. De deelnemer moet voldoende ruimte in een koelkast hebben om het IMP op te slaan tijdens de ambulante doseerfase.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Deelnemer heeft een levend verzwakt vaccin ontvangen binnen 42 dagen voorafgaand aan de screening of is van plan om inenting te krijgen in de loop van het onderzoek.
2. De deelnemer heeft binnen 90 dagen, of 5 halfwaardetijden (de langste tijd voorafgaand aan de toediening van de onderzoeksinterventie of deelnemer), een experimenteel geneesmiddel of een experimentele procedure gekregen en heeft deelgenomen aan een onderzoek naar geneesmiddelen of apparaten binnen 90 dagen voorafgaand aan de eerste EDP1066-dosering.
3. Deelnemer vereist behandeling met een ontstekingsremmend medicijn of profylactische antibiotica om welke reden dan ook tijdens de onderzoeksperiode. Paracetamol zal worden toegestaan **voor gebruik als een antipyreticum en / of analgeticum (maximaal 4 gram / dag in een periode van 24 uur).
4. Deelnemer heeft een actieve infectie (bijvoorbeeld sepsis, pneumonie, abces) of een terugkerende infectie, of heeft een infectie gehad die een antibiotische behandeling vereiste binnen 42 dagen voorafgaand aan de toediening van het IMP (Investigational Medicinal Product).
5. Deelnemer is gediagnosticeerd met tuberculose (TB, per positieve huidtest (Mantoux) of IFN- γ -afgiftetest), of heeft een geschiedenis van TB, of latente TB, of heeft recent contact gehad met TB (patiënt); heeft gereisd naar landen waar TB endemisch is binnen 56 dagen voorafgaande aan de medicatie toediening of is van plan om te reizen naar landen waar TB endemisch is vanaf het moment van toediening van het medicijn tot 90 dagen na het einde van het onderzoek.
6. Deelnemer heeft een nier- of leverfunctiestoornis, gedefinieerd als:
 - a. Voor vrouwen, serumcreatininespiegel $\geq 125 \mu\text{mol} / \text{L}$; voor mannen, $\geq 135 \mu\text{mol} / \text{L}$
 - b. Alanine-aminotransferase (ALT) en aspartaataminotransferase (AST) $\geq 1,5 \times$ bovengrens van normaal (ULN), of
 - c. Alkalische fosfatase (ALP) en / of bilirubine $> 1,5 \times$ ULNOverschrijding van deze drempels kan door de onderzoeker worden toegestaan ** indien deze klinisch irrelevant wordt geacht
7. Deelnemer heeft een actieve neoplastische aandoening of voorgeschiedenis van neoplastische ziekte binnen 5 jaar voor screening (behalve basaal of plaveiselcelcarcinoom van de huid of carcinoma in situ dat curatief is behandeld met standaardbehandeling).
8. Verminderde hartfunctie of klinisch significante hartaandoeningen, waaronder een van de volgende:
 - a. Instabiele angina of acuut myocardinfarct ≥ 90 dagen voorafgaand aan screening;
 - b. Klinisch significante hartziekte (bijvoorbeeld symptomatisch congestief hartfalen [bijvoorbeeld New York Heart Association [NYHA] Klasse 2], ongecontroleerde aritmie of hypertensie, voorgeschiedenis van labiele hypertensie of slechte therapietrouw met een antihypertensief regime.
9. Deelnemer met een positief screeningsresultaat voor hepatitis

B-oppervlakte-antigeen, anti-hepatitis B-kern, hepatitis C of HIV.

10. Deelnemers met maag-darmkanaalziekte (bijvoorbeeld kortedarmsyndroom, prikkelbare-darmsyndroom [IBS] van het overheersend diarree type, coeliakie) die de veiligheid van de patiënt of het farmacodynamische effect van het monoklonale microbiële middel zou kunnen verstoren.

11. Ernstige psychiatrische of medische aandoeningen die, naar de mening van de onderzoeker, de behandeling, naleving of het vermogen om toestemming te geven kunnen verstoren.

12. Deelnemer heeft een voorgeschiedenis van overgevoeligheid of allergieën voor Lactococcus (of Lactococcus bevattende probiotica) inclusief eventuele geassocieerde ingredienten, of heeft een voorgeschiedenis van overgevoeligheid of allergieën voor placebo-capsule / poeder (magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose, colloïdaal siliciumdioxide, hydroxypropylmethylcellulose, of mannitol) of de harde capsuleomhulsels (hydroxylpropylmethylcellulose en titaniumdioxide), of heeft een bekende allergie tegen Alhydrogel®.

13. Deelnemer heeft een voorgeschiedenis van Schistosomiasis (infectie met Schistosoma-parasiet).

14. De deelnemer heeft vrij verkrijgbare medicatie (OTC) genomen (met uitzondering van paracetamol en antihistaminica) binnen 14 dagen voorafgaand aan baseline (dag -1) of op recept verkrijgbare medicijnen of nutraceutica (bijv. Supplementen waaronder hoge doses probiotica en prebiotica, zoals meestal te vinden in capsules / tabletten / poeders) binnen 28 dagen voorafgaand aan baseline (dag -1) of verwacht zich gedurende het onderzoek niet van deze producten te kunnen onthouden. Probiotische en prebiotische voedingsmiddelen b.v. yoghurt met lage doses is toegestaan.

15. Deelnemer gebruikte probiotische capsules binnen 14 dagen voorafgaand aan screening.

16. Deelnemer heeft een significante geschiedenis van drugsmisbruik of regelmatig gebruik van illegale drugs of een geschiedenis van alcoholmisbruik binnen 1 jaar voorafgaand aan de screening.

17. De deelnemer gebruikt meer dan 10 sigaretten per dag en / of kan zich niet onthouden van sigaretten of tabaksgebruik of andere nicotine-bevattende producten (bijvoorbeeld pleisters) gedurende 4 opeenvolgende dagen.

18. Deelnemer heeft meer dan 400 ml bloed of bloedproducten gedoneerd binnen 90 dagen voorafgaand aan baseline (dag -1) of is van plan bloed te doneren tijdens de studie.

19. De deelnemer heeft een diastolische bloeddruk ≥ 50 of ≥ 90 mm Hg, of een systolische bloeddruk ≥ 105 of ≥ 140 mm Hg bij Screening of Baseline (Dag -1) tenzij de onderzoeker van mening is dat deze niet klinisch significant is.

20. Deelnemer heeft binnen 30 dagen voorafgaand aan screening een acute, klinisch significante ziekte of grote operatie ondergaan.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	08-02-2019
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	IMMUCOTHEL

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	27-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2019
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: 27726

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2019-000166-38-NL
CCMO	NL68765.056.19
Ander register	NL7519

Resultaten

Einddatum onderzoek: 03-01-2020

Datum resultaten gemeld: 01-04-2021

Datum eerste publicatie onderzoek

24-03-2021