

Een fase 1, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, meerdere dosis studie naar de immunofarmacologie van EDP1815 in meerdere formuleringen.

Gepubliceerd: 27-09-2018 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

* Om het effect van EDP1815 op het systemische immuunsysteem te evalueren.* Om de veiligheid en verdraagbaarheid van EDP1815 in meerdere formuleringen te evalueren.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49769

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MAD-immunofarmacologische studie van EDP1815 met 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, EPD1815, KLH antigeen challenge, Prevotella histicola

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- * KLH-challenge

- o Vertraagde type overgevoeligheid na intradermale KLH re-challenge.

Responskarakterisering door Laser Speckle Contrast Imaging en erytheem door multispectrale beeldvorming

- o Serologie: anti-KLH IgM en IgG

- o Ex vivo lymfocyte activation na KLH re-challenge. Responskarakterisering door ELISPOT.

- o Blaarexudaat: cytokines, TNF*, IL8, IFN-*, IL6, IL-1*, IL-10, IL-33, TSLP en immunofenotypering vanaf cohort 2

- * Volbloed ex-vivo Phytohaemagglutinin (PHA) en Lipopolysaccharide (LPS) challenges met cytokine-afgifte (LPS: TNF*, IL-6, IL-1b, IL-8, IL-2, IFN-* en IL-10. PHA: IL-2 en IFN-*) als uitlezing gemeten met MSD.

- * (Veranderingen in) regulerende T-cellen en B-cellen

- * Blood chemokine en cytokine niveaus

Secundaire uitkomstmaten

- * Ernstige bijwerkingen (SAE) en bijwerkingen (AE)

- * Klinische veiligheidslaboratoriummetingen

- * Elektrocardiogram (ECG) metingen

- * Vitale kenmerken

- * Chemie en hematologie bepalingen
- * Lichamelijk onderzoek
- * Bristol Stool Scale - en ontlastingsvragenlijst
- * EDP1815-prevalentie in ontlastingsmonsters
 - o Stam-specifieke PCR
- * Samenstelling van darmmicrobiotica in ontlastingsmonsters
 - o 16S RNA sequencing
- * Specifieke markers van gastro-intestinale (GI) integriteit
 - o Faecale calprotectine (alleen cohort 1)
- * Immuun biomarkers
 - o Cytokinen b.v. TNF-* en IL-6
 - o Immunoglobulinen b.v. IgG (inclusief individuele subklassen IgG1 tot IgG4), IgM, IgA
- * Leukocyten subsets b.v. CD3 +, CD4 +, CD8 +, CD19 +, NK-cellen en CD14

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In de afgelopen decennia is er bewijsmateriaal geleverd voor een wisselwerking tussen de darmflora (microbiome) en het (systemische) immuunsysteem. Verandering in de samenstelling van het darmmicrobioom is in verband gebracht met de aanwezigheid van verschillende (auto) inflammatoire ziekten. Evelo Biosciences heeft individuele microbiële stammen van menselijke commensale bacteriën geïdentificeerd en geselecteerd op basis van hun eigenschappen om het systemische immuunsysteem te moduleren, om te gebruiken als therapie voor auto-immuunziekten, b.v. psoriasis en reumatoïde artritis. Deze individuele microbiële stammen worden monoklonale microbiële stoffen genoemd. Omdat deze monoklonale microbiële stoffen menselijke commensale organismen zijn, worden ze waarschijnlijk goed verdragen en blijven ze bovendien beperkt tot de darmen wanneer ze oraal worden toegediend. Als ze in staat zijn om meerdere immuun

pathways bij mensen te moduleren, zoals verschillende preklinische studies suggereren, hebben ze de potentie om een **aantrekkelijke therapeutische strategie te worden bij patiënten met (auto) inflammatoire ziekten, als monotherapie of in combinatie met andere middelen.

Doel van het onderzoek

- * Om het effect van EDP1815 op het systemische immuunsysteem te evalueren.
- * Om de veiligheid en verdraagbaarheid van EDP1815 in meerdere formuleringen te evalueren.

Onderzoeksopzet

Dit is een single-centre, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie om het effect van EDP1815 op het systemische immuunsysteem te evalueren met behulp van een KLH-challenge. Een stroomschema van het onderzoek wordt weergegeven in figuur 1 hieronder. Het EDP1815-dosisniveau dat moet worden getest, is $8,0 \times 10^{11}$ totale cellen in elk cohort (d.w.z. ongeveer 5x van het allometrisch geschaalde preklinische werkzame dosisniveau).

Deelnemers die de screening doorstaan, worden gerandomiseerd naar de actieve (EDP1815) of placebogroep. Elk cohort zal bestaan uit 16 proefpersonen, van wie er 12 EDP1815 krijgen en 4 een bijpassende placebo. De dosering wordt gestart op dag 1 en duurt 28 dagen, de KLH-challenge zal het belangrijkste farmacodynamische eindpunt zijn.

Onderzoeksproduct en/of interventie

EDP1815 of placebo

Inschatting van belasting en risico

EDP1815 is een farmaceutisch preparaat van een enkele stam *Prevotella histicola*. *Prevotella histicola* is een commensaal organisme dat voorkomt in alle tot nu toe bestudeerde menselijke populaties. EDP1815-geneesmiddelstof heeft een levensvatbaarheid van $<0,02\%$ en is niet genetisch gemodificeerd.

In klinische studie EDP1815-101 namen in totaal 104 proefpersonen, waaronder gezonde vrijwilligers en proefpersonen met milde tot matige psoriasis en atopische dermatitis, deel aan cohorten 1 - 6. Proefpersonen werden gerandomiseerd naar EDP1815 of placebo in een verhouding van 2: 1 met een totaal van 70 proefpersonen die in deze studie EDP1815 kregen: 2 proefpersonen kregen een enkele dosis; 16 proefpersonen kregen gedurende 14 dagen meerdere dagelijkse doses (gezonde vrijwilligers); 36 proefpersonen kregen 28 dagen lang meerdere dagelijkse doses (psoriasis) en 16 proefpersonen kregen 28 dagen lang meerdere dagelijkse doses (atopische dermatitis). Gedurende deze studie was het

veiligheidsprofiel van EDP1815 vergelijkbaar met placebo. Er zijn geen ernstige bijwerkingen, geen SUSAR's en geen ernstige bijwerkingen. Geen enkele proefpersoon hoefde de dosering te staken vanwege een bijwerking. Bovendien zijn er geen aanwijzingen voor systemische absorptie bij de onderzochte patiënten en zijn er geen klinisch relevante resultaten of trends in laboratoriumresultaten.

Hoewel *Prevotella* een menselijke commensaal is, is het een potentieel pathogeen micro-organisme. Het meest frequent gemeld zijn urineweginfecties met een relatief mild klinisch beloop, in de meeste gevallen bij immuungecompromitteerde patiënten, die geen deel uitmaken van het huidige protocol. *P. histicola* en EDP1815 zijn specifiek getest en blijken gevoelig te zijn voor verschillende antibiotica die indien nodig in het huidige protocol zullen worden toegediend.

De onderzoeksopzet is eerder in veel onderzoeken gebruikt en wordt geaccepteerd door wetenschappers en regelgevende instanties. De eerste drie toedieningen van studiegeneesmiddelen per cohort zullen in de kliniek onder medisch toezicht plaatsvinden. De proefpersonen die een onderzoeksgeneesmiddel krijgen, blijven ten minste 48 uur na de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel in de kliniek. Zo kunnen de proefpersonen tijdens de verschillende behandelingen nauwlettend worden gevolgd op eventuele nadelige symptomen. Daarom, mits het protocol wordt nageleefd, zullen zorgvuldige observatie en medisch management elk bijbehorend risico in deze studie minimaliseren.

Voor een meer uitgebreide beschrijving zie structured risk analysis (sectie 11 van het protocol)

Contactpersonen

Publiek

Evelo Biosciences Inc.

Memorial Drive 620
Cambridge 02139 MA
US

Wetenschappelijk

Evelo Biosciences Inc.

Memorial Drive 620
Cambridge 02139 MA

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. In staat om ondertekend informed consent te geven, inclusief naleving van de vereisten en beperkingen die zijn opgenomen in het informed consent-formulier (ICF) en in dit protocol. 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 contraceptie te gebruiken tijdens zijn deelname aan dit onderzoek en gedurende een periode van 90 dagen na de laatste dosis en af **te zien 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, geen borstvoeding geeft en ten minste een van de volgende voorwaarden van toepassing is:
 - i. Geen vrouw in de vruchtbare leeftijd (WOCBP)
- OF
- ii. Een WOCBP die ermee instemt om de anticonceptie restricties te volgen tijdens hun deelname aan deze studie en tot ten minste 3 volledige menstruatiecycles (*90 dagen) na de laatste EDP1815 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 wordt geacht.

6. De deelnemer heeft laboratoriumuitslagen (inclusief klinische chemie, hematologie en complete urineanalyse) binnen de normaalwaarden van het laboratorium, tenzij de resultaten door de onderzoeker niet klinisch significant geacht zijn (1 herhalingstest is toegestaan).
7. Fitzpatrick huidtype I-III (Kaukasisch).
8. Deelnemers die gezond zijn, zoals gebleken uit anamnese, lichamelijk onderzoek, laboratoriumuitslagen en hartfilmpje tijdens screening en op dag 1.
9. De deelnemer moet voldoende ruimte in een koelkast hebben om het onderzoeksmiddel voor het doseren thuis op te slaan.
10. Deelnemer kan goed communiceren met de onderzoeker in de Nederlandse taal en is bereid zich te houden aan de onderzoeksafspraken.

Alleen proefpersonen met een negatieve SARS-CoV-2 qPCR-analyse voorafgaand aan de eerste dosering worden geïnccludeerd in de studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De deelnemer heeft binnen 42 dagen voorafgaand aan de screening levend verzwakte vaccinatie ontvangen of is van plan in de loop van het onderzoek vaccinaties te ontvangen.
2. De deelnemer heeft onderzoeksmedicatie of een experimentele procedure binnen 90 dagen of 5 halfwaardetijden, de langste periode, voorafgaand aan de toediening van de onderzoeksinterventie ontvangen of de deelnemer was binnen 90 dagen voorafgaand aan de eerste EDP1815-dosering ingeschreven voor een onderzoek naar geneesmiddelen of hulpmiddelen.
3. Deelnemer heeft behandeling met een ontstekingsremmend medicijn of profylactische antibiotica voor welke reden dan ook, nodig tijdens de onderzoeksperiode. Paracetamol is toegestaan 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 recidiverende infecties, of heeft een infectie gehad waarvoor antibiotica nodig was binnen 42 dagen voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksmiddel.
5. Deelnemer is gediagnosticeerd met tuberculose (TB, via positieve huidtest (Mantoux) of IFN- γ release assay), of heeft een voorgeschiedenis van TB, latente TB, of is recent in contact geweest met TB (patiënt); deelnemer heeft gereisd naar landen waar TB endemisch is 56 dagen voor geplande toediening van het onderzoeksmiddel, of is van plan 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, serumcreatininegehalte $\geq 125 \mu\text{mol} / \text{L}$; voor mannen ≥ 135

*mol / L

b. Alanine-aminotransferase (ALT) en aspartaataminotransferase (AST) * 1,5 x bovengrens van normaal (ULN),

c. Alkalische fosfatase (ALP) en / of bilirubine > 1,5 x ULN

Overschrijding van deze drempels kan door de onderzoeker worden toegestaan ** indien dit klinisch irrelevant wordt beschouwd.

7. Deelnemer heeft een actieve neoplastische aandoening of voorgeschiedenis van neoplastische ziekte binnen 5 jaar na screening (behalve basaal- of plaveiselcelcarcinoom van de huid of carcinoma in situ dat curatief is behandeld met standaardbehandeling).

8. Verminderde hartfunctie of klinisch significante cardiovasculaire aandoeningen, waaronder een van de volgende:

a. Instabiele angina pectoris of acuut myocardiinfarct * 90 dagen voorafgaand aan screening;

b. Klinisch significante cardiovasculaire aandoeningen (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 antihypertensivum.

9. Deelnemer met een positief screeningsresultaat voor hepatitis B surface antigeen, anti HepB core, hepatitis C of HIV.

10. Deelnemers met gastro-intestinale aandoening (bijvoorbeeld Short-Bowel syndroom, prikkelbare-darmsyndroom [IBS] met vooral diarree, 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. De deelnemer heeft een voorgeschiedenis van overgevoeligheid of allergieën voor Prevotella (of Prevotella bevattende probiotica) of hulpstoffen in het onderzoeksmiddel, of heeft een voorgeschiedenis van overgevoeligheid of allergieën voor placebo-capsule / poeder (magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose, colloïdaal siliciumdioxide, hydroxypropylmethylcellulose of mannitol) of voor de capsules (hydroxypropylmethylcellulose en titaniumdioxide), of heeft een bekende allergie tegen Alhydrogel®.

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

14. De deelnemer heeft over-the-counter medicatie genomen (met uitzondering van paracetamol en antihistaminica) binnen 14 dagen voorafgaand aan dag -1 of gebruikt medicijnen op recept of voedingssupplementen (bijv. supplementen met hoge doses probiotica en prebiotica in capsules / tabletten / poeders) binnen 28 dagen voorafgaand aan dag -1 of verwacht zich niet te kunnen onthouden van deze producten gedurende de onderzoeksperiode. Probiotische en prebiotische voedingsmiddelen, bijv. yoghurt met lage doses, zijn toegestaan.

15. De deelnemer heeft probiotische capsules gebruikt tot 14 dagen vóór screening.

16. De deelnemer heeft een geschiedenis van drugsmisbruik of regelmatig gebruik van illegale drugs of een geschiedenis van alcoholmisbruik binnen 1 jaar

voorafgaand aan de screening.

17. De deelnemer is rookt meer dan 10 sigaretten per dag en/of is niet in staat om zich te onthouden van sigaretten of tabak of andere nicotine-bevattende producten (bijvoorbeeld pleisters).

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

19. De deelnemer heeft bij screening of dag -1 een diastolische bloeddruk van * 50 of * 90 mm Hg, of een systolische bloeddruk *105 of *140 mm Hg, tenzij dit niet klinisch significant wordt geacht door de onderzoeker.

20. De deelnemer heeft binnen 30 dagen voorafgaand aan de screening een acute, klinisch significante ziekte of moet een grote operatie ondergaan.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	27-12-2019
Aantal proefpersonen:	48
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	EDP1815
Generieke naam:	N.A.
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	IMMUCOTHEL

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-09-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-12-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-12-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-01-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-10-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-10-2020

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: 20845

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2018-002658-65-NL
CCMO	NL67464.056.18
Ander register	NL8676
OMON	NL-OMON20845