

Een fase I / IIa, single-center, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, parallel behandeld dosisbereikonderzoek met een veiligheidsinlooperperiode om de veiligheid en werkzaamheid van topicaal XZ.700 te beoordelen bij patiënten met lichte tot matige atopische dermatitis.

Gepubliceerd: 30-06-2020 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Hoofddoel Om de veiligheid en verdraagbaarheid van topische toepassing van XZ.700 te evalueren bij patiënten met milde tot matige atopische dermatitis
Secundaire doelstellingen Onderzoek naar de PD-effecten van XZ.700 bij patiënten met milde tot matige...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Epidermale en dermale aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54877

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

XZ.700 bij patiënten met milde tot matige atopische dermatitis

Aandoening

- Epidermale en dermale aandoeningen

Synoniemen aandoening

Atopische dermatitis / Eczeem

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Microcos Human Health

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Microcos Human Health

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Atopische dermatitis, Eczeem, XZ.700

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Tolerantie / veiligheidseindpunten

- Bijwerkingen (AE)
- Veiligheidstesten in het laboratorium (bloed en urine)
- 12-afleidingen ECG's
- Vitale tekens
- Lichamelijk onderzoek
- Huidirritatie door lokale irritatieschaal (alleen deel A)

Naleving

* Elektronisch dagboek met foto-opnamefunctie om de therapietrouw te controleren

Secundaire uitkomstmaten

Farmacodynamische eindpunten

De farmacodynamische effecten van XZ.700 worden beoordeeld op de tijdstippen

die zijn aangegeven in het bezoek- en beoordelingsschema (tabel 1 en 2) door:

- Multispectrale beeldvorming (erytheem en ruwheid van de doellaesie)
- Laser-spikkelcontrastbeeldvorming (LSCI, bloedstroom van doellaesie)
- 2D-fotodocumentatie van de doellaesie
- Microbioom van huidlaesies (van doellaesie en niet-laesie huid)
- Bacteriële kolonisatie van huidlaesies (S. aureus-culturen van doellaesie en niet-laesie huid)
- Lokale (biopsie) biomarkers kunnen omvatten, maar zijn niet beperkt tot:
IL-13, IL-4, IL-5, IL-33, TSLP, IL-31, IL-22, eotaxine
- Transepidermaal waterverlies van laesie en niet-laesie huid
- Op bloed gebaseerde biomarkers

Eindpunten voor werkzaamheid

De werkzaamheid van XZ.700 wordt beoordeeld op de tijdstippen die zijn aangegeven in het bezoek- en beoordelingsschema (tabel 1 en 2):

- * SCORAD; EASI, IGA, aantal laesies, laesieklaring
- * Doellaesie oSCORAD, TSS en oppervlakte (BSA in cm²)
- * Door de patiënt gerapporteerde jeuk (tweemaal daags NRS per e-agenda / mobiele app en POEM)
- * DLQI

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De pathofysiologie van atopische dermatitis (AD) is complex en wordt nog steeds niet volledig begrepen. Genetische gevoeligheid, omgevingsfactoren, afwijkingen van de epidermale barrière, immunologische stoornissen en dysbiose van de huidmicrobiota spelen allemaal een rol bij de ziekte en de variabiliteit van deze mechanismen kan het heterogene karakter van AD verklaren. Het blijft moeilijk te onderscheiden welke van deze mechanismen primaire gebeurtenissen zijn (die AD veroorzaken), secundaire gebeurtenissen (als gevolg van AD) of beide (Weidinger et al., 2018).

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) is een belangrijke speler met betrekking tot dysbiose bij AD. Kolonisatie met deze ziekteverwekker in combinatie met een lagere algemene microbiële diversiteit is duidelijk bij ongeveer 70-90% van de AD-patiënten (Totte et al., 2016). Verschillende factoren dragen bij tot een verbeterde hechting van *S. aureus* aan de AD-huid. Na adhesie kan *S. aureus* ontstekingen veroorzaken of verergeren door de superantigenen (SAGs) ervan te binden aan MHCII-moleculen, wat een overmatige productie van T-celcytokinen veroorzaakt (Spaulding et al., 2013), naast dat het conventionele allergenen zijn die een IgE-respons kunnen genereren. Bovendien produceert *S. aureus* alfa-toxine, dat lysis van keratinocyten en aureolysine veroorzaakt die antimicrobiële peptiden inactieveert (Geoghegan et al., 2018).

Op basis van de hypothese dat dysbiose een belangrijke rol speelt in de pathogenese van AD, zou het microbiom en met name *S. aureus* een doelwit kunnen zijn voor nieuwe therapieën (Geoghegan et al., 2018, Nakatsuji et al., 2017).

Een nieuwe actuele behandeling gericht op het verstoorde microbiom is XZ.700. XZ.700 is een recombinant chimeer endolysine dat specifiek gericht is op *S. aureus*. Endolysinen zijn van faag afgeleide enzymen die worden geproduceerd aan het einde van de reproductiecyclus van bacteriofagen in de bacteriën om de peptidoglycaancelwand te lyseren en de nieuw samengestelde fagen de gastheercel te laten verlaten. XZ.700 wordt geproduceerd via recombinante technologie. Het is zeer specifiek tegen de *S. aureus*-soort (zowel MSSA als MRSA) en het is onwaarschijnlijk dat het bacteriële resistentie induceert, waardoor het kan worden gebruikt voor de langdurige behandeling van chronische huidaandoeningen zoals AD.

Deze first-in-human studie is bedoeld om de veiligheid en verdraagbaarheid van XZ.700 te evalueren en om de farmacodynamische effecten bij patiënten met milde tot matige AD te onderzoeken. De klinische werkzaamheid wordt onderzocht aan de hand van klinische resultaten (d.w.z. klaring van de doellaesie, doellaesie oSCORAD, doellaesie TSS) en lokale biomarkers worden beoordeeld.

Doel van het onderzoek

Hoofddoel

Om de veiligheid en verdraagbaarheid van topicale toepassing van XZ.700 te evalueren bij patiënten met milde tot matige atopische dermatitis

Secundaire doelstellingen

Onderzoek naar de PD-effecten van XZ.700 bij patiënten met milde tot matige atopische dermatitis

Om de werkzaamheid van drie dosisniveaus van topicale toepassing van XZ.700 te evalueren bij patiënten met milde tot matige atopische dermatitis

Onderzoeksopzet

Fase I / IIa, single-center, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, parallel behandeld dosisbereikonderzoek met een veiligheidsinlooperperiode. De studie omvat twee delen. Het doel van deel A is om de veiligheid nauwlettend in de gaten te houden door middel van dagelijkse beoordelingen van zowel de niet-laesie huid als de huid met laesies, terwijl deel B zich alleen richt op de huid met laesies

Deel A (veiligheidsinloop):

- 12 patiënten met atopische dermatitis met 2 behandelgebieden
- Behandelingsgebied 1: gezond ogende, niet-betrokken, niet-laesie huid van bij voorkeur de bovenrug, 20 x 20 cm (ongeveer 2,3% lichaamsoppervlak (BSA)), 7 dagen tweemaal per dag (BID) in de kliniek (voor interim veiligheidsanalyse voor deel A)
- Behandelingsgebied 2: verwonding van de laesie van ongeveer 1% *BSA * 10% gedurende 14 dagen BID gevolgd door een bezoek aan het einde van de behandeling (EOT) op dag 15 en een bezoek aan het einde van de studie (EOS) op dag 22. Eén doellaesie van BSA *0,5% (bij voorkeur elleboog- of knieplooi) wordt geselecteerd voor farmacodynamische metingen. Behandelingsgebied twee bestaat uit alle laesies. (voor interim veiligheidsanalyse voor deel A en samen met deel B voor algehele veiligheid, werkzaamheid en farmacodynamische analyse)

De veiligheid zal door de onderzoeker voortdurend worden beoordeeld en indien nodig zal actie worden ondernomen om de veiligheid van de patiënten te waarborgen. Na voltooiing van het D22-bezoek van de laatste patiënt van deel A, zal een ongeblindeerde tussentijdse analyse worden uitgevoerd. De volledige tussentijdse analyse, samen met het besluit om door te gaan naar deel B van de studie, zal ter beoordeling aan de ethische commissie worden voorgelegd.

Het onderzoek kan zoals gepland worden voortgezet wanneer:

- Er zijn door de onderzoeker geen ernstige bijwerkingen (SAE's) beoordeeld die verband houden met het onderzoeksgeneesmiddel
- Er zijn geen bijwerkingen geclassificeerd als ernstig en beoordeeld door de onderzoeker als gerelateerd aan het onderzoeksgeneesmiddel
- Er zijn geen beoordelingen van meer dan 8 punten op de lokale irritatieschaal
- Aan de criteria van paragraaf 8.11, tussentijdse analyse na deel A, is voldaan

Als een van de voorgaande gebeurtenissen zich in deel A voordoet, wordt het onderzoek tijdelijk stopgezet, wordt de toewijzing van de behandeling van de proefpersonen niet verblind en wordt een kritische beoordeling van de veiligheidsgegevens uitgevoerd. In dat geval zal de goedkeuring van de ethische commissie worden verkregen voordat de studie met deel B opnieuw wordt gestart.

Deel B:

- 24 patiënten met atopische dermatitis (samen met deel A voor algehele veiligheid, werkzaamheid en farmacodynamische analyse)
- Behandeling van alle laesies van 1% *BSA * 15% gedurende 14 dagen BID-behandeling, gevolgd door een EOT-bezoek op dag 15 en een EOS-bezoek op dag 22. Eén doellaesie van BSA*0,5% (bij voorkeur elleboog- of knievouw) is geselecteerd voor farmacodynamische metingen. De eerste behandeling is in de kliniek, alle andere behandelingen worden uitgevoerd door de proefpersonen (thuis of in de kliniek)

Onderzoeksproduct en/of interventie

XZ.700 of placebo

Inschatting van belasting en risico

De huidige studie is het eerste onderzoek met XZ.700 bij mensen. Het medicijn is een groot molecuul met een grootte van 52 kDa en wordt toegediend via de lokale toedieningsroute. Daarom wordt in de systemische circulatie alleen een verwaarloosbare blootstelling van het geneesmiddel verwacht en worden voornamelijk lokale effecten verwacht. XZ.700 is een zeer vergelijkbaar endolysine met in de EU op de markt gebrachte SA.100. Sinds de introductie 7 jaar geleden zijn er geen grote veiligheidsproblemen gemeld. De patiënten in dit onderzoek hebben een milde tot matige ziekte waarbij alle veiligheids- of verdraagbaarheidsproblemen op een goed bewaakte manier kunnen worden beoordeeld, d.w.z. dagelijkse inspecties op de toedieningsplaats, monitoring van vitale functies en interne observatie. Na voltooiing van Deel A zal een geblindeerde veiligheidsevaluatie worden uitgevoerd om door te gaan naar de polikliniek Deel B met administraties thuis. Dit rechtvaardigt aanvullende maatregelen om de risico's van mogelijke veiligheids- of verdraagbaarheidsproblemen te beperken. Er zal gebruik gemaakt worden van een multiple dose, zoals in detail uitgelegd in rubriek 1.4.6 van het protocol, waarbij de toedieningsplaats regelmatig beoordeeld wordt en verwaarloosbare systemische blootstelling aan XZ.700 op basis van ruime SA.100-ervaring en verwaarloosbare XZ.700-penetratie zoals waargenomen bij ex vivo experimenten.

Metingen zijn overwegend niet-invasief, de minimaal invasieve technieken zijn aderpunctie en 4 mm kleine huidponsbipten (geen hechting nodig). Door deelname aan de proef kan door de verschillende toegepaste extra maatregelen geen extra infectierisico voor SARS-CoV-2 worden vastgesteld. Samengevat kan het risico om deel te nemen aan de proef als aanvaardbaar worden beoordeeld.

Contactpersonen

Publiek

Microcos Human Health

Antonie van Leeuwenhoeklaan 9, Building SR
Bilthoven 3721 MA
NL

Wetenschappelijk

Microcos Human Health

Antonie van Leeuwenhoeklaan 9, Building SR
Bilthoven 3721 MA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannelijke en vrouwelijke proefpersonen met milde tot matige AD (IGA 2 of 3) van 18 tot 65 jaar, inclusief (tijdens covid-19 periode worden alleen proefpersonen van 18 tot 54 jaar, inclusief geïncubeerd) . De gezondheidstoestand wordt geverifieerd door het ontbreken van bewijs van een klinisch significante actieve of ongecontroleerde chronische ziekte anders dan AD die mogelijk de therapietrouw en / of beoordelingen in het onderzoek kan beïnvloeden, na een gedetailleerde medische geschiedenis en een volledig lichamelijk onderzoek inclusief vitaal onderzoek tekenen, 12-afleidingen ECG, hematologie, bloedchemie, virologie en urineonderzoek;

2. Gediagnosticeerd met AD volgens de Hanifin-criteria (Hanifin 1980);
3. Geschikte doellaesie gedefinieerd als een eczeemlaesie van ten minste 0,5% BSA (exclusief het gezicht en bij voorkeur de antecubitale fossa) met ten minste mild erytheem en milde verharding bij screening en baseline dag 1;
4. Het doelwitletsel is tijdens de screeningperiode tweemaal opeenvolgend voor *S. aureus* gekweekt;
5. Maximaal 1-15% lichaamsoppervlak (BSA) aangetast bij screening en baseline (dag 1);
6. Bereid om af te zien van het wassen van de doellaesie 12 uur voor elk studiebezoek dat microbiologische monsters omvat;
7. Bereid om de door de sponsor verstrekte microbioomvriendelijke wasoplossing te gebruiken en af **te zien van andere producten voor het wassen van screening tot het einde van de studie;
8. Bereid om een **verzachtend middel te gebruiken zoals verstrekt door het onderzoeksteam en zich te onthouden van andere producten voor de niet-doelwitletselhuid;
9. Proefpersonen en hun vruchtbare partners moeten effectieve anticonceptie gebruiken, voor de duur van het onderzoek en gedurende 3 maanden na de laatste dosis;
10. In staat zijn om deel te nemen en bereid zijn schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en te voldoen aan de studiebeperkingen;
11. Kan goed communiceren met de onderzoeker in de Nederlandse taal.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Elke huidige en / of terugkerende klinisch significante huidaandoening die de klinische bevindingen van het onderzoek, zoals beoordeeld door de onderzoeker, zal verstoren;
2. Doorlopend gebruik van verboden behandelingen voor atopische dermatitis. De wash-outperioden voorafgaand aan de baseline (eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel) zijn als volgt:
 - Alle atopische dermatitis laesies: alle huidige medicatie (op recept of zonder recept verkrijgbaar [OTC]): 14 dagen. Alleen voor verzachting van de target laesies: 7 dagen. Bij andere atopische dermatitis laesies wordt het BID-gebruik van verzachtende middelen, zoals verstrekt door het onderzoeksteam, geadviseerd.
 - Cyclosporine / orale steroïden / azathioprine / mycofenolaatmofetil / andere systemische AD-behandelingen: 4 weken
 - Fototherapie: 3 weken
 - Biologics: 5 halfwaardetijden van het medicijn
 - Systemische antibiotica: 14 dagen
3. Bruinen als gevolg van zonnebaden, overmatige blootstelling aan de zon of een zonnebank binnen 3 weken na inschrijving en / of niet bereid zijn hiervan af te zien tijdens de studie;

4. Bekende overgevoeligheid voor de onderzoeksmiddel of de hulpstoffen;
5. Zwanger, een positieve zwangerschapstest, zwanger willen worden of borstvoeding geven;
6. Deelname aan een experimenteel onderzoek naar geneesmiddelen of apparaten binnen 3 maanden voorafgaand aan screening of meer dan 4 keer per jaar;
7. Verlies of donatie van bloed van meer dan 500 ml binnen drie maanden (mannen) of vier maanden (vrouwen) voorafgaand aan screening;
8. Een positieve drugs- en/of alcoholtest bij screening (herscreening is toegestaan).
9. De proefpersoon heeft bij enig bezoek een lichaamstemperatuur van $> 38,0^{\circ}\text{C}$, alleen tijdens SARS-CoV-2-metingen;
10. Alleen tijdens SARS-CoV-2 maatregelen: Proefpersoon heeft een BMI van $>30\text{ kg/m}^2$

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-09-2020
Aantal proefpersonen:	36
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-06-2020
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2021
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: 21515

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2020-002767-56-NL
CCMO	NL74232.056.20
Ander register	NL8876
OMON	NL-OMON21515