

Een gerandomiseerde, placebo gecontroleerde, dubbelblinde studie ter evaluatie van de veiligheid, tolerabiliteit en farmacokinetiek van de eerste menselijke toediening met LRX 712, bij oplopende eenmalige dosis van intra-articulaire injectie van het middel in een van de knieën van knieartrose patienten.

Gepubliceerd: 16-10-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Primair- Evaluatie van de veiligheid en tolerabiliteit van LRX712 na een intra-articulaire injectie in de knie van artrosepatienten. Secundair:- Evaluatie van de farmacokinetiek van LRX712 en het metaboliet MAE344 in het plasma Exploratief:- Evaluatie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46705

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Veiligheid, tolerabiliteit en farmacokinetiek van LRX712.

Aandoening

- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

osteoarthritis

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: intra-articulaire injectie, LRX712, osteoarthritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Safety:

- Bijwerkingen
- Holter uitkomsten
- ECG-parameters (PR, QRS, hartfrequentie, RR, QT, QTcF)
- Vitale parameters
- Hematologie, bloed chemie en urineanalyse

Secundaire uitkomstmaten

PK in plasma:

Tmax, Cmax, AUClast, AUCinf, T1/2, CL/F, Vz/F

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er zijn momenteel geen goedgekeurde therapeutische of chirurgische procedures die beschadigd articular kraakbeen kunnen herstellen tot zijn oorspronkelijke staat. Vorige middelen hebben niet kunnen aantonen dat zij effectief waren voor tegen katabolische mechanismen in kraakbeen degeneratie (bijvoorbeeld inhibitoren van

matrix metalloproteinasen en aggrecanasen), waar geen behoud of verbetering van het kraakbeen werd aangetoond en verschillende bijwerkingen werden gerapporteerd. Hoewel er chirurgische opties bestaan, maar deze leiden vaak tot fibreus en of verkalt kraakbeen, wat niet in staat is de weerstand van de biomechanische krachten in het gewricht op te vangen. De grote meerderheid van de patienten is niet beter af in de langetermijn follow-up na chirurgische interventie.

Er zijn klinische aanwijzingen dat focale afwijkingen kunnen leiden tot osteoartitis, met als gevolg gewrichts vervanging later in het leven. Daarom is er een grote behoefte om eerder in te kunnen grijpen en hyalien kraakbeen te herstellen, om het gewrichtsoppervlak te herstellen en osteoartitis te voorkomen.

LRX712 is een synthetisch klein moleculaire eenheid, die geïdentificeerd is via fenotypering en bedoeld is voor intra-articulaire toediening. Het directe moleculaire doelwit van LRX712 is nog niet geïdentificeerd, maar LRX712 zorgt ervoor dat stam- en voorloper cellen differentiëren tot chondrocyten en deze faciliteren hyaline gewrichtskraakbeen reparatie. Dit proces vindt plaats zonder dat er fibrose of hypertrofie/ossificatie plaatsvindt. LRX712 induceert reparatie van hyalien gewrichtskraakbeen in de modellen die tot nu toe zijn beoordeeld. Terwijl de meeste van de huidige methoden zich richten op het verbeteren van de uitkomsten van chirurgische interventies, is het met LRX712 mogelijk om chirurgische interventie te voorkomen door het promoten van hyalien kraakbeen regeneratie na intra-articulaire toediening.

Doel van het onderzoek

Primair

- Evaluatie van de veiligheid en tolerabiliteit van LRX712 na een intra-articulaire injectie in de knie van artrosepatienten.

Secundair:

- Evaluatie van de farmacokinetiek van LRX712 en het metaboliet MAE344 in het plasma

Exploratief:

- Evaluatie van de farmacokinetiek van LRX712 en het metaboliet MAE344 in het synoviaal vocht
- Exploratieve biomarker metingen om het mechanisme en de werking van LRX712 te karakteriseren. Om vroege effectiviteits- en ziekte markers, of potentiële markers die geassocieerd zijn met de behandeling met LRX712 te identificeren.
- Exploratieve DNA-bepalingen om te onderzoeken welke individuele genetische variaties in genen gerelateerd zijn met het metabolisme van het middel, kraakbeenreparatie, het werkingsmechanisme of andere relevante genetische pathways die verband houden met de reactie op het onderzoeksmiddel LRX712.

Onderzoeksopzet

dubbel geblindeerd, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek van enkele doseringen van LRX712 in OA-patienten.

De studie bestaat uit een screeningsperiode van 20 dagen, een baseline visit (dag -1), een toediening op dag 1, een vervolgeperiode (t/m dag 22), een einde-studie bezoek (dag 29) en een follow-up telefoontje 60 dagen na de toediening van het middel.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Eenmalige intra-articulaire toediening van oplopende dosis LRX712 in het targetgewricht.

Inschatting van belasting en risico

De risico's van de interventie worden ingeschat als zeer zeldzaam (bacteriale artritis) of mild (flauwvallen, hematomen). De last van het onderzoek wordt matig ingeschat door de tijdsinvestering in het onderzoekscentrum.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Lichtstrasse 35
Basel 4056
CH

Wetenschappelijk

Novartis

Lichtstrasse 35
Basel 4056
CH

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)

Patienten met matige knieartrose kunnen deelnemen aan de studie als zij aan de volgende criteria voldoen:

1. ondertekenen van het patient informatie formulier
2. mannen en vrouwen van 35 tot en met 65, in goede gezondheid verkerend, zoals is gebleken uit de medische geschiedenis, het lichamelijk onderzoek, vitale parameters, ECG en laboratorium tests tijdens de screening
3. Vitale parameters (systolische en diastolische bloeddruk en hartfrequentie), worden in een zittende positie geregistreerd tijdens de screening na 3 minuten rust en zo nodig nogmaals na 3 minuten in de staande positie, zoals beschreven in de site handleiding. De vitale parameters dienen tussen de volgende waarden te liggen: Lichaamstemperatuur tussen 35-37.5 graden, systolische bloeddruk tussen 90 en 139mmHg, diastolische bloeddruk tussen 50 en 89 mmHg, hartfrequentie tussen 40 en 90 slagen per minuut.
4. Deelnemers moeten tenminste 50 kilo wegen om deel te nemen aan de studie en moeten een BMI tussen de 18 en 32 kg/m² hebben.
5. Deelnemers moeten goed kunnen communiceren met de onderzoeker en moeten de vereisten van studiedeelname goed begrijpen en hiermee instemmen.
6. Deelnemers moeten radiologisch gezien een matig degeneratieve gewrichtsaandoening hebben in het target gewricht, wat valt in de Kellgren en Lawrence schaal in graad 1-3, gebaseerd op een rontgenfoto die binnen 6 maanden voor de start van de studie is gemaakt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patienten met matige knieartrose kunnen niet deelnemen aan de studie als zij aan een van de volgende criteria voldoen:

1. Gebruik van andere onderzoeksmiddelen op het moment van de start van deelname, of binnen 5 maal de halfwaarde tijd van het geneesmiddel, of binnen 30 dagen, afhankelijk van welke langer is, of indien nodig volgens de lokale regelgeving.
2. Geschiedenis van overgevoeligheid voor een van de studiebehandelingen of hulpstoffen of voor geneesmiddelen van soortgelijke chemische klassen.
3. Een geschiedenis van klinisch significante ECG-abnormaliteiten, of een van de volgende ECG abnormaliteiten bij screening en baseline:
 - PR > 200 msec

- QRS complex > 120 msec
 - QTcF > 450 msec (mannen)
 - QTcF > 460 msec (vrouwen)
4. Bekende familiegeschiedenis of bekende aanwezigheid van een verlengd QT-syndroom
 5. Bekende geschiedenis of huidige klinisch significante hartritmestoornissen
 6. Gelijktijdig gebruik van middelen die bekend zijn om het QT-interval te verlengen, tenzij patiënten het gebruik van het middel voor de studie kunnen staken.
 7. Geschiedenis van maligniteit van enig orgaanstelsel (anders dan gelokaliseerd basaalcelcarcinoom van de huid), behandeld of onbehandeld in de afgelopen 5 jaar, ongeacht de huidige status met betrekking tot terugkomst van de tumor of metastasering.
 8. Zwangerschap of borstvoedende vrouwen
 9. Vruchtbare vrouwen, gedefinieerd als vrouwen die fysiologisch in staat zijn zwanger te worden. Vrouwen worden beschouwd als post-menopauzaal als ze gedurende 12 maanden natuurlijke (spontane) amenorroe heeft met een passend klinisch profiel (bijvoorbeeld leeftijdskenmerken, geschiedenis van vasomotorische symptomen) of chirurgische bilaterale horectomie, (met of zonder hysterectomie), totale hysterectomie of tubale ligatie ten minste zes weken geleden. In het geval van alleen een open horectomie, alleen wanneer de voortplantingsstatus van de vrouw is bevestigd door de follow-up van het hormoon niveau.
 10. Seksueel actieve mannen niet bereid om een **condoom te gebruiken tijdens seksuele omgang voor vijf keer de T* van LRX712 na de toediening van geneesmiddelen. Voor alle seksueel actieve mannen is een condoom tijdens de geslachtsgemeenschap vereist om te voorkomen dat ze een kind verwekken EN om te voorkomen dat het onderzoeksmiddel via seminale vloeistof naar hun partner wordt overgebracht. Daarnaast mogen mannen tijdens deze periode geen sperma doneren.
 11. Gebruik van sterke CYP3A4-remmers of -inductoren van het screenen tot het einde van het onderzoek. Deze medicijnen kunnen wel gebruikt worden als ze de enige geschikte behandeling zijn in geval van acute medische interventie, en moet gedocumenteerd zijn in de database van het onderzoek.
 12. Donatie of verlies van 450 ml of meer bloed binnen acht weken voor de eerste dosering, of langer indien nodig door lokale regelgeving.
 13. Hemoglobine niveaus van minder dan 12,0 g/dL bij screening of aan het begin van het onderzoek.
 14. Significante ziekte die niet binnen twee (2) weken voor de dosering is opgelost.
 15. Recente (binnen de laatste drie jaar) en / of terugkerende geschiedenis van autonome dysfunctie (bijvoorbeeld, recidive episodes van flauwvallen, hartkloppingen, enz.).
 16. Recente (binnen de laatste drie jaar) en / of terugkerende geschiedenis van acuut of chronisch bronchospastische ziekte (met inbegrip van astma en chronische obstructieve longziekte, behandeld of niet behandeld).
 17. Geschiedenis van meerdere en terugkerende allergieën of allergie voor het onderzoeksmiddel, of een middel dat gerelateerd is aan het middel.
 18. Geschiedenis van immunodeficiëntieziekten, of een positieve HIVtest.
 19. Chronische infectie met hepatitis B (HBV) of hepatitis C (HCV). Positief HBV oppervlak antigeen (HBsAg) test, of indien de standaard praktijk, een positieve HBV-kernantigeentest, exclusief een onderwerp. Bij patiënten met een positieve HCV antilichaamtest moeten HCV RNA niveaus worden gemeten. Patiënten met positief (detecteerbaar) HCV RNA moeten

uitgesloten worden van de studie.

20. Geschiedenis van drugsgebruik of ongezond alcoholgebruik binnen de 12 maanden voorafgaand aan de dosering, of bewijs van zo'n misbruik, zoals aangegeven door de laboratoriumonderzoeken die tijdens screening zijn uitgevoerd.

baseline. (Een ongezond alcoholgebruik is gedefinieerd als een geschiedenis van, of huidig ****alcoholmisbruik**. Misbruik is gedefinieerd als: vijf of meer drankjes bij dezelfde gelegenheid op elk van 5 of meer dagen in de afgelopen 30 dagen.

21. Roker van meer dan 10 sigaretten per dag voor de screening, of gebruiker van tabaksproducten die gelijk staan aan meer dan 10 sigaretten per dag en niet in staat om op te roken tijdens het verblijf op de onderzoeksafdeling.

22. Geschiedenis van recreatief cannabisgebruik binnen vier weken voor dosering, of bewijsmateriaal van dergelijke gebruik zoals aangegeven door de laboratoriumonderzoeken die tijdens screening en baseline werden uitgevoerd. Dit exclusiecriteria is van toepassing, zelfs als het gebruik van cannabis is gewettigd waar het onderzoekscentrum zich bevindt. Elk voorgeschreven geneesmiddelgebruik van cannabis moet volgens het voorschrift worden behandeld hierboven gedefinieerde medicatiecriteria.

23. Patiënten die medicijnen gebruiken die door het protocol zijn verboden: elke lokale i.a. behandeling in de knie, inclusief maar niet beperkt tot viscosupplementatie en corticosteroïden binnen 12 weken voor de screening; corticosteroïden gebruik via andere routen dan topisch aangebracht binnen 4 weken voor de screening; orale glucosamine, chondroïtinesulfaat of enige nutraceutische met potentieel activiteit op het kraakbeen binnen 2 weken voor de screening.

24. Patienten met bekende autoimmuunziekte, inflammatoire arthropathie (inclusief, maar niet beperkt tot Rheumatoïde artritis, psoriatische artritis, ankyloserende spondylitis, calcium pyrofosfaat dihydraat ziekte, jicht). Een geschiedenis van bacteriële infectie van het gewricht, actieve acute of chronische infectie van het gewricht, ziekte van Lyme met aangedaan kniegewricht, systemische kraakbeenziekten, of een bekende systemische bindweefselziekte.

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 12-12-2017
Aantal proefpersonen: 42
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: LRX712
Generieke naam: n.a.

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-10-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-10-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-11-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-11-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-11-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	26-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	26-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-10-2018
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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2015-005530-21-NL
CCMO	NL62267.056.17