

Een gerandomiseerd, patient- en onderzoeker-geblindeerd, placebo-gecontroleerd, multicenter onderzoek in parallele groepen om de effectiviteit en veiligheid van LYS006 in patienten met matige tot ernstige acne te beoordelen

Gepubliceerd: 07-05-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Hoofddoel Om de werkzaamheid van LYS006 versus placebo op gezicht inflammatoire laesies te bepalen bij patiënten met matige tot ernstige inflammatoire acne **Secundair doel** Om de veiligheid en verdraagbaarheid van LYS006 te beoordelen bij patiënten met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Huid- en onderhuidswiefselaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50746

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CLYS006X2201

Aandoening

- Huid- en onderhuidswiefselaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Acne

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma B.V. (sponsor/verrichter van dit onderzoek)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: acne, LYS006

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Wijziging van basline van het totale aantal ontstoken laesies in week 12

Secundaire uitkomstmaten

Aantal en ernst van bijwerkingen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Matige tot ernstige inflammatoire acne is een slopende ziekte, met zichtbare ontstoken laesies op het gezicht en het daaropvolgende risico van permanente littekens. Beschikbare behandelingen zijn ook geassocieerd met ernstige bijwerkingen (zoals isotretinoïne) of zijn bescheiden effectief zelfs na langdurige behandeling (zoals systemische antibiotica, orale zink en hormonale therapieën). Acne is herkend als een chronische inflammatoire huidziekte, waarbij aangeboren immuniteit een cruciale rol speelt (Das en Reynolds 2014). Systemische antibiotica worden geassocieerd met de opkomst van microbiologische resistentie en het gebruik op lange termijn komt meer en meer onder kritiek, meest gebruikte tetracyclines zijn eerder bacteriostatisch dan bacteriedodend en antibiotica resistentie is een groeiend probleem (Adler et al 2017). Dus, de ontwikkeling van een niet-antibioticum, ontstekingsremmend en goed verdragen oraal middel zou aan deze medische behoefte aansluiten.

Zouboulis toonde in een Fase IIa klinische studie met open label met 10 patiënten die behandeld werden met de 5-LO-remmer zileuton een zeer klinisch relevante verbetering aan van acne-ernst scores en vermindering van inflammatoire laesies (Zouboulis et al 2003, Zouboulis 2009). Een multicenter placebogecontroleerd onderzoek met 101 patiënten die 4 maal dagelijks werden behandeld met 600 mg zileuton gedurende 12 weken toonde significante vermindering aan van inflammatoire laesies in de subgroep van patiënten met ernstigere acne (Critical Therapeutics 2005). Dit wees naar de mogelijke

implicatie van de pathway van leukotriëen A4-hydrolase (LTA4H) bij acne en leidde tot het voorstel om een **specifieke LTA4H-remmer, LYS006, te testen in matige tot ernstige inflammatoire acne.

Doel van het onderzoek

Hoofddoel

Om de werkzaamheid van LYS006 versus placebo op gezicht inflammatoire laesies te bepalen bij patiënten met matige tot ernstige inflammatoire acne

Secundair doel

Om de veiligheid en verdraagbaarheid van LYS006 te beoordelen bij patiënten met matige tot ernstige inflammatoire acne

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, proefpersoon en onderzoeker geblindeerde, multicenter, niet-confirmatieve, parallelle groep, proof-of-concept studie bij volwassen patiënten met matige tot ernstige gezichtsontstekingsacne. Na een eerste screeningsperiode (tot 4 weken), zal de studie gedurende een behandelingsperiode van 11 weken worden uitgevoerd om de klinische werkzaamheid te onderzoeken van LYS006 versus placebo. Zesenvijftig patiënten zullen worden gerandomiseerd in een verhouding van 3: 1: 3 tot een van de volgende behandelingsgroepen:

- Groep 1: LYS006-capsules, hoge dosis (20 mg tweemaal daags)
- Groep 2: LYS006-capsules, lage dosis (2 mg tweemaal daags)
- Groep 3: matching placebo (BID)

Binnen de drie behandelingsgroepen zullen patiënten worden gestratificeerd naar type centrum (geselecteerd / niet-geselecteerd voor aanvullende verkennende beoordelingen) om interpreteerbare verkennende analyses mogelijk te maken. Aangezien de geselecteerde centra een breed scala aan verkennende beoordelingen zullen uitvoeren (verrijkte PK-profielen, specifieke biomarkersbeoordelingen, optionele biopsieën, selfies), is er een behoefte aan voldoende patiënten die zijn opgenomen in de LYS006 hoge doses en lage dosisgroepen. De stratificatie per type centra-niveau werd gekozen omdat dit de interpretatie van analyses mogelijk maakt.

Blootstelling aan placebo zal worden beperkt tot maximaal 11 weken.

Nadat de behandeling is voltooid, gaan alle patiënten een follow-up na de behandeling in periode van 4 weken zonder toediening van het studiegeneesmiddel. De maximale duur van studie-deelname is 20 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

LYS006 2 mg twee keer daags LYS006 20 mg twee keer daags

Inschatting van belasting en risico

Voordelen

Er is een kans dat uw klachten verminderen. Hoe groot deze kans is, is moeilijk in te schatten omdat het een nieuw middel is en omdat u misschien het *nepmiddel* krijgt. Het onderzoek levert in ieder geval waardevolle informatie op voor toekomstige behandelingen.

Nadelen

Met een klein hol naaldje wordt elk bezoek bloed afgenomen uit een ader van uw arm (zgn. venapunctie). Het aanprikken van de ader kan pijnlijk zijn en soms leiden tot een blauwe plek. Op onderzoeksdag 85 (zie bijlage 1) wordt er eenmalig een canule (een dun slangetje) in een ader van uw onderarm ingebracht voor het vergemakkelijken van de bloedafnames. Daarnaast worden er aan het begin en einde van het onderzoek optioneel huidbiopten afgenomen (In totaal 2x een biopt van de acnehuid en 1x een biopt van gezonde huid). Een biopt is het wegnemen van een stukje weefsel. Voordat het biopt wordt afgenomen, zal de huid eerst plaatselijk worden verdoofd met een prik. Deze prik geeft voor enkele seconden een branderige pijn; na deze prik voelt u geen pijn meer.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Lichtstrasse 35
Basel 1056
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Lichtstrasse 35
Basel 1056
NL

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)

De patiënten die in aanmerking komen voor deelname aan dit onderzoek moeten aan alle volgende criteria voldoen:

1. Schriftelijke geïnformeerde toestemming moet worden verkregen voordat er een beoordeling wordt uitgevoerd.
2. Mannelijke en vrouwelijke proefpersonen van 18 tot en met 45 jaar inclusief, en ook in goede gezondheid zoals bepaald door medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek en vitale functies. Elektrocardiogrammen en laboratoriumtests moeten consistent zijn met de normale waarden bij screening.
3. Lichaamsgewicht tussen 50 en 120 kg, beide inclusief, bij screening.
4. Patiënten met papulo-pustulaire acne vulgaris (inflammatoire acne):
 - op baseline aanwezig:
 - * 20 tot 100 gezichtsontstekingslaesies (papels, puisten en knobbeltjes),
 - * bij baseline en screening met
 - * niet meer dan 2 gezichtsontstekingsknobbeltjes of cysten,
 - * en een minimum aantal van 10 niet-inflammatoire gezichtslaesies (open en gesloten comedonen)
 - die in aanmerking komen voor systemische behandeling en voor wie naar het oordeel van de onderzoeker een geschikte eerdere behandeling met actuele anti-acnemedicatie:
 - * is mislukt,
 - * of werd niet goed verdragen,
 - * of is niet aangegeven (bijvoorbeeld vanwege het grote lichaamsoppervlak dat is aangetast, bijvoorbeeld op de rug)
 - 5. Patiënten met graad 3 (matig) of graad 4 (ernstig) IGA-score bevestigd door centraal beoordeling van gestandaardiseerde beeldopname (Visia®-systeem) door een onafhankelijke dermatoloog bij screening en door de klinische evaluatie van de onderzoeker bij baseline.
 - 6. In staat om goed met de onderzoeker te communiceren, de vereisten van het onderzoek te begrijpen en na te leven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

De patiënten die aan een van de volgende criteria voldoen, komen niet in aanmerking voor deelname aan dit onderzoek:

1. Eerdere behandeling met onderzoeksgeneesmiddelen op het moment van screening, of binnen 4 weken of 5 halfwaardetijden van baseline, indien dat langer is; of meer zoals vereist door lokale regelgeving.
2. Eerdere behandeling met een actuele anti-acnebehandeling:
 - * voorschriftbehandeling binnen 2 weken voorafgaand aan baseline
 - * OTC binnen 1 week voorafgaand aan de baselineHet gebruik van medicinale anti-acne crèmes, medicinale reinigingsmiddelen of medicinale zepen is verboden.
3. Eerdere behandeling met om het even welke orale/systemische anti-acnetherapie:
 - * orale antibiotica, dapson, oraal zink binnen 4 weken voorafgaand aan baseline, retinoïden, binnen 6 maanden voorafgaand aan baseline en
 - * hormonale therapie (binnen 1 maand voorafgaand aan baseline).Als vrouwen in de vruchtbare leeftijd orale anticonceptie gebruiken, kan deze anticonceptie onder bepaalde omstandigheden worden gebruikt.
4. Eerdere behandeling met systemische corticosteroïden of immunomodulatoren (bijvoorbeeld cyclosporine, methotrexaat, azathioprine) binnen 4 weken voorafgaand aan de baseline.
5. Eerdere behandeling met biologische middelen (bijvoorbeeld anti-TNF α -middelen, anti-IL-1 of anti-IL-17) binnen 3 maanden of 5 halfwaardetijden (welke langer is) voorafgaand aan baseline.
6. Eerdere behandeling met anti-IL-12/23 blokkerende middelen (bijvoorbeeld briakinumab- en ustekinumab- of p19-antilichamen) binnen 6 maanden voorafgaand aan de baseline.
7. Vorige chirurgische, fysieke (zoals ThermaClear*), licht (inclusief blauw of UV-licht, fotodynamische therapie) of lasertherapie binnen 4 weken voorafgaand aan de baseline.
8. Eerdere gezichtsbehandeling met middelzware chemische peelings (met uitzondering van thuisbehandeling) binnen 3 maanden voorafgaand aan de baseline.
9. Gelijktijdige medicatie(s) waarvan bekend is dat ze OAT3 of BCRP remmen en die niet kunnen worden stopgezet of vervangen door veilige alternatieve medicatie binnen 5 halfwaardetijden of 1 week (wat langer is) tot de baseline en voor de duur van het onderzoek.
10. Andere vormen van acne.
11. Elke ernstige, progressieve of ongecontroleerde medische of psychiatrische aandoening of andere willekeurige factoren die naar het oordeel van de onderzoeker de patiënt verhinderen deel te nemen aan het onderzoek.
12. Actieve systemische infecties (anders dan verkoudheid) binnen 2 weken voorafgaand aan de baseline.
13. Proefpersonen met eGFR <60 ml/min/1.73m² bij screening.
14. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van kristallen of stenen in de urine.

15. Voorgeschiedenis of symptomen van maligniteit van een of ander orgaanstelsel, behandeld of onbehandeld, in de afgelopen 5 jaar.
16. Chronische infectie met hepatitis B of C.
17. Voorgeschiedenis van auto-immun- of immunodeficiëntieziekten, of een positief HIV-testresultaat bij screening.
18. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, waarbij zwangerschap wordt gedefinieerd als de toestand van een vrouw na de conceptie en tot het einde van de zwangerschap, bevestigd door een positieve laboratoriumtest met hCG.
19. Vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij ze standaard anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de dosering van de onderzoeksmedicatie.
20. Seksueel actieve mannen moeten een condoom gebruiken tijdens het vrijen tijdens het gebruik van het medicijn en gedurende 2 weken na het stoppen van de studiemedicatie en moeten geen kind verwekken in deze periode.
21. Voorgeschiedenis van drugsmisbruik of ongezond alcoholgebruik.
22. Donatie of verlies van 400 ml of meer bloed binnen 8 weken voorafgaand aan de baseline, of langer indien vereist door lokale regelgeving.
23. Onvermogen of onwil om herhaalde venapuncties te ondergaan.
24. Elke chirurgische of medische aandoening die de absorptie, distributie, metabolisme of uitscheiding van geneesmiddelen aanzienlijk kan beïnvloeden of die de proefpersoon in gevaar kan brengen in geval van deelname aan het onderzoek., Er kunnen andere protocolgedefinieerde uitsluitingscriteria van toepassing zijn.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-09-2018

Aantal proefpersonen: 8
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: LYS006
Generieke naam: LYS006

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-05-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-07-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-11-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-12-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-01-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-02-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	31-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	31-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	03-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2020
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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2017-003191-30-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03497897
CCMO	NL65610.056.18