

Gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van LCQ908 bij proefpersonen met het familiale chylomicronemie-syndroom

Gepubliceerd: 23-04-2012 Laatst bijgewerkt: 29-04-2024

Het doel van deze studie is bepalen of LCQ908 effectief en veilig is in het verlagen van triglyceriden bij patiënten met FCS (HLP type I).

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39328

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LCQ908 studie

Aandoening

- Lipidenmetabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

Familiaire Chylomicromenie Syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Familiaire Chylomicronemie Syndroom, LCQ908, Triglyceriden

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Percentage verandering in nuchtere TG van baseline tot 12 weken.

Secundaire uitkomstmaten

1. Het karakteriseren van de veiligheid en effectiviteit van LCQ908 20 mg en 40 mg doseringen.
2. Het evalueren van de proportie proefpersonen met FCS die reageren op LCQ908 of placebo bij 12, 24 en 52 weken zoals aangegeven door:
 - a. Een relatieve vermindering van nuchtere TG van tenminste 40% t.o.v. baseline of een finale nuchter TG < 8.4 mmol/L
 - b. Een relatieve vermindering in nuchtere TG van tenminste 40% t.o.v. baseline
 - c. Finale nuchtere TG < 8.4 mmol/L
3. Het evalueren van de proportie proefpersonen die finale nuchtere TG < drempel doel inclusief TG < 11.4 mmol/L of < 22.8 mmol/L tijdens 12, 24 en 52 weken bereiken
4. Het meten van het effect van 20mg en 40mg LCQ908 vergeleken met placebo in de reductie van nuchtere TG na 24 en 52 weken
5. Het meten van het effect van LCQ908 vergeleken met placebo op TG waarden na de maaltijd na 12 weken

6. Het evalueren van de veiligheid en verdraagzaamheid van LCQ908 in FCS (HLP type I) tot 52 weken.
7. Het meten van LCQ908 pharmacokinetica tijdens steady state.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het Familiaire Chylomicronemie Syndroom (FCS) is een zeldzame genetische aandoening. Patiënten met deze aandoening verliezen het vermogen om triglyceriden (TG) die circuleren in TG rijke lipoproteïnen (voornamelijk chylomicronen) te hydrolyseren. Dit resulteert in ernstige hypertriglyceridemie (>8.4 mmol/L) na de maaltijd en in de nuchtere toestand. FCS gaat gepaard met toegenomen risico tot acute pancreatitis welke levensbedreigend kan zijn.

LCQ908 is een krachtige en selectieve DGAT1 remmer. DGAT katalyseert de laatste stap in de TG synthese. LCQ908 kan mogelijk plasma-TG waarden en chylomicronen synthese verminderen bij patiënten met FCS en kan dus een gunstig effect hebben op de pathofysiologie van chylomicronemie.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is bepalen of LCQ908 effectief en veilig is in het verlagen van triglyceriden bij patiënten met FCS (HLP type I).

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, parallel-groep studie bestaande uit 4 perioden: Screening/4-Week Dieet Lead-in (I), dubbelblinde behandelingsfase (II, Weken 0-12), dubbelblinde behandelingsfase (III, 12 tot 52 weken) en een post veiligheid follow-up (IV, weken 52-58).

Periode I: Na de screening zullen voor de studie in aanmerking komende patiënt en gedurende 4 weken een dieet lead-in voltooien. Gedurende deze periode zullen zij een streng vetarm dieet volgen overeenkomstig met de huidige aanbevelingen voor de zorg van FCS: een dieet met minder dan 15% van de totale calorie-inname uit vet en met minder dan 20-25 gram vet per dag.

Periode II: Na afloop van de 4-weken dieet lead-in, zullen baseline nuchtere TG niveaus worden bepaald aan de hand van de gemiddelde waarden gemeten tijdens dag -3 en Week 0 (randomisatie). Bij randomisatie zullen patiënten

gestratificeerd worden volgens wel/niet gebruik van statine therapie. Alle proefpersonen worden gerandomiseerd en ontvangen op een dubbelgeblindeerde wijze ofwel LCQ908 20 mg, LCQ908 40 mg of placebo eenmaal daags gedurende 12 weken. Het strenge vetarme dieet zal tegelijkertijd worden voortgezet.

Periode III: vanaf week 12 zullen alle proefpersonen de dubbelblinde behandeling voortzetten, maar zal het voor de veiligheid of verdraagbaarheid worden toegestaan **de medicatie naar beneden te titreren. Alleen een titratie naar beneden zal worden toegestaan. Alle patiënten zullen voor de rest van de 52 weken worden behandeld met LCQ908 40 mg, LCQ908 20 mg, LCQ908 10 mg of placebo. De laatste studie visite zal worden uitgevoerd rond week 52.

Het primaire effect van deze studie zal worden gemeten op basis van veranderingen in nuchtere triglyceride waarden. Aanvullende metingen zijn lipoproteïne profielen en de apoB58 en apoB100 waarden met als doel de chylomicron en VLDL niveaus te bepalen. Een maaltijd test zal worden toegediend tijdens dag -3 en week 12.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie bestaat uit LCQ908 40 mg, LCQ908 20 mg of Placebo.

Inschatting van belasting en risico

Deze studie duurt 58 weken en heeft 4 periodes: 1) Screening periode van 4 weken en 3 visites, 2) dubbel blinde behandeling fase van 12 weken en 4 visites, 3) dubbel blinde behandeling fase bestaande uit 7 visites waarin het zal worden toegestaan naar beneden te titreren voor de veiligheid en verdraagbaarheid ; 4) na de behandeling volgt de veiligheid follow-up bestaande uit 1 visite en een follow-up telefoon gesprek na 6 weken. Tijdens elk bezoek zullen bloedmonster worden afgenomen en zullen de vitale functies worden geevalueerd. De EQ-5D en WPAI vragenlijsten worden afgenomen tijdens 6 visites, bij 4 visites zullen ECG metingen worden gedaan, bij 3 visites zal de hoeveelheid vet in de ontlasting worden geevalueerd, tijdens 3 visites zal lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd en bij 2 visites zal de gestandaardiseerde maaltijd test worden afgenomen.

LCQ908 is eenmalig tot een dosering van 300 mg en in meerdere doseringen tot 20 mg gedurende 12 weken aan mensen toegediend. Alle doseringen zijn veilig bevonden. Tot nu toe zijn meer dan 1000 mensen behandeld, waaronder 400 gezonde vrijwilligers, 600 patiënten met type 2 diabetes en 6 patiënten met FCS.

In het algemeen trad dosis-afhankelijke waterige diarree op. Welke mild van aard was. Ook traden misselijkheid en buikpijn als bijwerkingen op. Voorlopige resultaten van de studie met 6 FCS patiënten geven aan dat LCQ908 inname gedurende 21 dagen veilig is en goed verdragen werd bij 10, 20 en 40 mg

doseringen, zonder klinisch significante abnormale laboratoriumwaarden of klinische bevindingen toegeschreven aan LCQ908. Enkele milde gastro-intestinale bijwerkingen werden geregistreerd, maar de frequentie en de duur was minder dan in studies bij gezonde vrijwilligers.

Er is een kans op overgevoeligheid voor zonlicht bij LCQ908 inname, al is dat bij mensen nog niet waargenomen.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Novartis Campus- Forum 1
Basel 4056
CH

Wetenschappelijk

Novartis

Novartis Campus- Forum 1
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)

- 1) Mannelijke en vrouwelijke deelnemers van 18 jaar of ouder
- 2) Nuchtere TG * 8.4 mmol/L bij Screening
- 3) De diagnose FCS (HLP type I) bevestigd door ultracentrifugatie of door gedocumenteerde medische geschiedenis van een nuchtere TG * 8.4 mmol/L en door documentatie tijdens Screening of gedurende de Screening periode van:
 - a) Bevestigde homozygote of samengestelde heterozygoot voor bekende verlies-van-functie mutaties in type I-veroorzakende genen (zoals LPL, apoCII, GPIHBP1, of LMF1) of;
 - b) Post heparine plasma LPL activiteit * 20% van normaal of;
 - c) Bevestigde aanwezigheid van LPL inactiverende antilichamen
- 4) Voorgeschiedenis van pancreatitis

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Hoewel een voorgeschiedenis van pancreatitis vereist is, moet deze tenminste 1 week voor de screeningsvisite niet actief zijn.
- 2) Visoliebehandeling binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie.
- 3) Behandeling met galzuur bindende harsen (colesevelam enz) binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie.
- 4) Behandeling met fibraten binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie.
- 5) eGFR <30 ml/min/1.73m² of voorgeschiedenis van chronische nierziekte
- 6) Deelname aan een klinisch onderzoek binnen vier 4 weken voor de eerste dosering of langer indien vereist door de plaatselijke regelgeving, of een andere beperking van deelname op basis van lokale regelgeving.
- 7) Zwangere of borstvoeding gevende vrouwen, waar de zwangerschap wordt gedefinieerd als de toestand van een vrouw na de bevruchting en tot de beëindiging van de zwangerschap, bevestigd door een positieve HCG laboratoriumtest.
- 8) Vrouwen in de vruchtbare leeftijd, gedefinieerd als alle vrouwen fysiologisch in staat om zwanger te worden, tenzij zij gedurende de studiemedicatie inname en tot 100 dagen na het stopzetten van onderzoek zeer effectieve methoden van anticonceptie gebruiken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type: Interventie onderzoek

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-10-2012
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	LCQ908
Generieke naam:	LCQ908

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2012
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2013
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2011-005535-68-NL

NL39908.018.12