

Een gerandomiseerd placebo-gecontroleerd, dubbelblind, parallel onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van meerdere doseringen van LTI-291 in patiënten met de ziekte van Parkinson en een mutatie in het GBA1 gen

Gepubliceerd: 06-11-2017 Laatst bijgewerkt: 12-04-2024

De hoofdoelen van deze studie zijn : De veiligheid en verdraagbaarheid van drie verschillende doseringen van LTI-291 te evalueren in patiënten met GBA-PD na een behandeling van 28 dagen van LTI-291.Om de plasma en CSF farmacokinetiek (PK) van LTI-291...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44216

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Phase 1b onderzoek van LTI-291

Aandoening

- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

bewegingsstoornissen, GBA-Geassocieerde Ziekte van Parkinson

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Lysosomal Therapeutics Incorporated

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bewegingsstoornissen, GBA-Geassocieerde Ziekte van Parkinson, GCase activatie, Glucocerebrosidase

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid en verdraagbaarheid

Secundaire uitkomstmaten

Functionele testen

Farmacokinetiek

Farmacodynamiek

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ongeveer 10% van de patiënten met de ziekte van Parkinson of Lewy Body Dementie hebben een GBA1 mutatie. Recentelijk is gevonden dat het dragen van een gemuteerd allel van het GBA1 gen het risico op het ontwikkelen van parkinsonisme significant verhoogd. Bestaande behandelingen zijn gericht op het verlichten van symptomen maar modificeren het onderliggende ziekteverloop niet. Bij patiënten met GBA-geassocieerde parkinsonisme (GBA-AP) worden sommige behandelingen (zoals DBS of anti-cholinerge middelen) afgeraden vanwege het risico op snellere cognitieve achteruitgang (Sasagasaki et al., 1994; Thaler et al., 2017). Therapieën gericht op de onderliggende pathogenese kunnen het ziekteverloop afremmen in deze populatie. Pre-klinische studies demonstreren dat LTI-291 de bloed-hersen-barrière kan passeren, om GCase in de hersenen en centraal zenuwstelsel te kunnen bereiken. Activatie van GCase in de periferie

of centraal zenuwstelsel kan worden gemeten door een afname van GluCer of GluSph, substraten van GCase. Verschillende resultaten uit onderzoek wijzen erop dat activatie van het enzym GCase een therapeutisch voordeel heeft voor patiënten met een heterozygote mutatie in het GBA1 gen, en dat activatie via allosterische modulatie, zoals met LTI-291, een potentiële nieuwe behandeling voor patiënten met GBA-AP is.

Doel van het onderzoek

De hoofdoelen van deze studie zijn :

De veiligheid en verdraagbaarheid van drie verschillende doseringen van LTI-291 te evalueren in patiënten met GBA-PD na een behandeling van 28 dagen van LTI-291.

Om de plasma en CSF farmacokinetiek (PK) van LTI-291 te karakteriseren in patiënten met GBA-PD na een behandeling van 28 dagen van LTI-291.

Om de farmacodynamiek van LTI-291 na een behandeling van 28 dagen van LTI-291 in patiënten met GBA-PD te evalueren aan de hand van de volgende biomarker assessments;

- Glucosylceramide (GluCer) in plasma, in geïsoleerde perifere bloed mononucleaire cellen (PBMCs) en CSF

- Glucosylsphingosine (GluSph) in plasma en in geïsoleerde perifere bloed mononucleaire cellen (PBMCs).

- Lactosylceramide (LacCer) in plasma, in geïsoleerde perifere bloed mononucleaire cellen (PBMCs) en CSF.

- Andere exploratieve biomarkers zoals sfingolipiden in dezelfde metabolische route.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde meervoudige doseringen studie met 40 Parkinson patiënten met een mutatie in het GBA gen. De volgende dosissen zullen onderzocht worden; 10 mg, 30 mg en 60 mg, 10 patiënten per dosis en 10 patiënten die placebo toegediend krijgen, dit wordt opgesplitst in 4 cohorten met 3 patiënten voor elke dosis LTI-291 en 1 patiënt die placebo ontvangt. Het middel wordt dagelijks toegediend voor 28 dagen (achtereenvolgend).

Onderzoeksproduct en/of interventie

LTI-291 capsules (API-in-capsule) 10mg, 30mg of 60mg of vergelijkbare capsules met 15 mg met Avicel als placebo.

Inschatting van belasting en risico

Gebaseerd op een overzicht van niet-klinische veiligheidsonderzoeken (inclusief dagelijkse orale toediening van hoge doses van LTI-291 in ratten en honden voor

28 dagen) en klinische bevindingen in the enkel en meervoudige doseringen studies van LTI-921 in mensen, is de eerste patienten studie naar verwachting veilig om te starten en uit te voeren. Er is een acceptabele grote marge tussen de voorgestelde klinische doses en NOAELs uit dierstudies en de protocol specifieke klinische controles zijn naar verwachting voldoende om de veiligheid van de proefpersonen te verzekeren.

Contactpersonen

Publiek

Lysosomal Therapeutics Incorporated

Blackstone St 19
Cambridge MA 02139
US

Wetenschappelijk

Lysosomal Therapeutics Incorporated

Blackstone St 19
Cambridge MA 02139
US

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. Getekende ICF voorafgaand aan studie gerelateerde handelingen.
2. Minimum leeftijd van 18 jaar.
3. Diagnose van de ziekte van Parkinson minstens 6 maanden vooraf de keuring, bevestigd door een neuroloog.
4. Een score van 1-4 op de Hoehn & Yahr schaal.
5. Mutaties in de glucocerebrosidase GBA1 gen.
6. Mini mental state exam score van 18 en wilsbekwaam beoordeeld door de onderzoeker.
7. Body mass Index (BMI) tussen 18 en 35 kg/m² en een minimum gewicht van 45 kg bij de keuring.
8. Alle vrouwelijke vrijwilligers moeten minstens 2 jaar postmenopauzaal of steriel zijn of moeten effectieve anticonceptie gebruiken tot minimaal 90 dagen na de laatste dosering van de studiemedicatie.
9. Alle mannelijke vrijwilligers moeten effectieve anticonceptie gebruiken en mogen geen sperma doneren tijdens de studie en tot minimaal 90 dagen na de laatste dosering van de studiemedicatie
10. In staat zijn om in het Nederlands met de onderzoeker te communiceren en bereid zijn om aan de eisen van de studie te voldoen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. (chronische) Ziektes of aandoening naast Parkinson, of behandeling daarvan die kan interfereren met het uitvoeren van de studie, of die, volgens de onderzoeker, een onacceptabel risico vormt voor de proefpersoon (bepaald aan de hand van een gedetailleerde medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale functies (systolisch en diastolische bloeddruk, hartslag, lichaamstemperatuur), ECG, klinische laboratoriumtestwaarden (hematologie, bloedchemie, urineonderzoek)). Minimale afwijkingen van het normale bereik van de labtestwaarden kunnen worden geaccepteerd als dit door de onderzoeker als klinisch niet-significant beoordeeld is.
2. Proefpersonen die in de 60 dagen voorafgaand de keuring een zware operatie hebben ondergaan die zou kunnen interfereren of waarvoor de behandeling zou kunnen interfereren met de uitvoering van de studie, of die volgens de onderzoeker een onaanvaardbaar risico voor de proefpersoon kan zijn.
3. Proefpersonen, die naar mening van de onderzoeker, lijden aan atypische of secundair parkinsonisme, bepaald aan de hand van de medische geschiedenis. Atypisch parkinsonisme omvat, maar is niet beperkt tot, een diagnose van progressieve supranucleaire parese, corticobasale syndroom en multiple systematrofie. Secundaire parkinsonisme omvat drugs geïnduceerde, postinfectieuze, posttraumatische en vasculaire parkinsonisme.
4. Patiënten die ooit Freezing of Gait hebben ervaren tijdens de on-state van L-dopa behandeling (paradoxe reactie), die die kan interfereren met het uitvoeren van de studie, of die volgens de onderzoeker een onacceptabel risico vormt voor de proefpersoon.
5. Gebruik van sterke CYP3A4 modulators (binnen 30 dagen voor de start van de klinische

fase).

6. Gebruik van een geneesmiddel, dat volgens de onderzoeker, de bloedstolling remt.

7. Proefpersonen die binnen 7 dagen voor de eerste dag van medicatie toediening gevaccineerd zijn.

8. Contra-indicaties voor het ondergaan van een lumbale punctie (bijvoorbeeld, anatomische variaties of lokale huidinfectie).

9. Positieve Hepatitis B antigeen, Hepatitis C antilichaam of HIV antilichamen bij de keuring.

10. Deelname in een onderzoeksmedicatie of -apparaat studie binnen 3 maanden of studie met een biologisch onderzoeksmiddel binnen 6 maanden voorafgaand aan de eerste toediening van de studiemedicatie

11. Recente geschiedenis (afgelopen 6 maanden) van misbruik van verslavende middelen (alcohol, drugs) of huidig gebruik van meer dan 21 eenheden alcohol per week, drugsgebruik, regelmatig gebruik van kalmeringsmiddelen, slaapmiddelen of andere verslavende middelen.

12. Positieve drugstest of drugsmisbruik bij de keuring of vooraf doseren.

13. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

14. Verlies of donatie van meer dan 500 mL bloed binnen 3 maanden (mannen) of 4 maanden (vrouwen) voor de keuring, of intentie tot het doneren van bloed of bloedproducten gedurende de studie

15. Elke bekende factor, aandoening of ziekte die kan interfereren met therapietrouw, studie uitvoering of interpretatie van de resultaten, bijvoorbeeld drugs of alcohol verslaving of psychiatrische aandoening.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-12-2017
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: LTI-291
Generieke naam: n/a

Ethische beoordeling

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

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-12-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-12-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-01-2018
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)

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	EUCTR2017-004086-27-NL
CCMO	NL62049.056.17