

Een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, dubbelblind onderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van enkelvoudige oplopende doseringen van LTI-291 dat voor het eerst wordt toegediend aan gezonde vrijwilligers

Gepubliceerd: 30-06-2017 Laatste bijgewerkt: 19-03-2025

- Evalueren van de veiligheid, verdraagbaarheid van vier verschillende enkelvoudige orale doses van LTI-291 in gezonde vrijwilligers- Plasma farmacokinetiek (PK) van LTI-291 karakteriseren na enkele dosis in gezonde vrijwilligers- Evalueren van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44238

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Onderzoek naar enkelvoudige oplopende doseringen 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 eindpunten
- Farmacokinetiek
- Farmacodynamiek

Secundaire uitkomstmaten

- Metingen van biomarkers
- Genotypering

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 (Sasagasako 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

- Evalueren van de veiligheid, verdraagbaarheid van vier verschillende enkelvoudige orale doses van LTI-291 in gezonde vrijwilligers
- Plasma pharmacokinetiek (PK) van LTI-291 karakteriseren na enkele dosis in gezonde vrijwilligers
- Evalueren van de farmacodynamiek (PD) van LTI-291 na enkele dosis in gezonde vrijwilligers, gebruikmakend van NeuroCart metingen
- Evalueren van de farmacodynamiek (PD) van LTI-291 na enkele dosis in gezonde vrijwilligers, gebruikmakend van biomarker metingen (GluCer) in plasma en in geïsoleerde perifere bloed mononucleaire cellen
- Onderzoeken van het effect van een hoogcalorisch ontbijt op PK en PD van LTI-291

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd, dubbel blind, placebo-gecontroleerd, enkelvoudige stijgende dosis study in 40 gezonde volwassenen. De volgende doseringen zullen worden onderzocht in toenemende volgorde: 3 mg, 10 mg, 30 mg en 90 mg. Elke cohort bestaat uit 10 proefpersonen, waarin proefpersonen worden gerandomiseerd of ze LTI-291 of een placebo te krijgen in een 8:2 ratio. Het effect van voeding op PK en PD wordt onderzocht in een cohort. In dit cohort komen de proefpersonen voor een studieperiode terug voor een tweede dosering (in bovengenoemde 8:2 ratio) na een maaltijd. Dit is minimaal een week later na de eerste studie periode. Cohort 1 wordt gedoseerd volgens sentinel benadering.

Onderzoeksproduct en/of interventie

LTI-291 capsules (API-in-capsule), gedoseerd in 3 mg, 10 mg, 30 mg, of 90 mg en overeenkomende Avicel placebo capsules (15mg).

Inschatting van belasting en risico

Gebaseerd op een overzicht van non-klinische veiligheids onderzoeken (inclusief dagelijkse orale toediening van hoge doses van LTI-291 in ratten en honden voor 28 dagen), is dit enkelvoudige dosering protocol 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. De geplande sentinel

benadering 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 toestemmingsverklaring voorafgaand aan studiegerelateerde procedures.
2. Gezonde mannelijke of vrouwelijke (die niet zwanger kunnen worden) proefpersonen tussen 18 en 65 jaar oud bij keuring.

3. Body mass index (BMI) tussen 18 en 32 kg/m² en met een minimaal gewicht van 50 kg bij keuring
4. Alle mannen moeten effectieve anticonceptie gebruiken en mogen geen sperma doneren tijdens de studie en tot minimaal 90 dagen na de laatste doering van de studiemedicatie
5. In staat zijn om te communiceren met de onderzoeker in het Nederlands en bereid zijn om te voldoen aan de eisen van de studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Evidentie van enige (chronische) ziekte of aandoening of behandeling daarvan kan interfereren met het uitvoeren van de studie, of die een onacceptabel risico vormt voor de proefpersoon volgens de onderzoeker, bepaald in een gedetailleerde medische geschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale functies (systolisch en diastolische bloeddruk, hartslag, lichaamstemperatuur), ECG, klinische laboratoriumtestwaarden (hematologie, bloedchemie, urineonderzoek). Kleine afwijkingen van het normale bereik van de labtestwaarden kunnen worden geaccepteerd als dit door de onderzoeker als klinisch niet-significant beoordeeld is.
2. Klinisch significante afwijkingen in labtestwaarden (lever- en nierwaarden, bloedwaarden en urineonderzoek). In het geval van twijfelachtige resultaten kunnen deze testen opnieuw gedaan worden voor de randomisatie om de geschiktheid van de proefpersoon te bevestigen.
3. Positieve Hepatites B antigeen, Hepatites B antilichamen, Hepatites C antilichamen of HIV antilichamen tijdens bij de keuring
4. Systolische bloeddruk hoger dan 150 of lager dan 90 mm Hg en diastolische bloeddruk hoger dan 95 of lager dan 50 mm Hg bij de keuring
5. Afwijkende bevindingen in rust-ECG bij de keuring, gedefinieerd als:
 - a. QTcF waarde >405 msec voor mannen of >470 msec voor vrouwen;
 - b. Bradycardie in rust (HR < 40 bpm) of tachycardie (HR > 100 bpm);
 - c. QRS > 12 msec;
 - d. Persoonlijke of familiale geschiedenis van congenitale lange-QT syndroom of plotselinge dood;
 - e. ECG met QRS en/of T golf beoordeeld als nadeling voor een consistente en nauwkeurige QT meting (bijvoorbeeld neuromusculaire artefacten die niet kunnen worden verwijderd, hartritmestoornissen, onduidelijke begin van QRS, kleine amplitude van T golf, samenvallende T- en U- golven, prominente U golven);
 - f. Evidentie van atriumfibrilleren, Bundeltakblok, Wolf-Parkinson-White syndroom of pacemaker.
6. Gebruik van elke medicatie (voorgeschreven of zelfzorgmedicijnen), binnen 14 dagen van toediening van studiemedicatie, of binnen 5 halfwaardetijden (als dat langer is). Uitzonderingen zijn paracetamol (maximaal 4 g/dag) en ibuprofen (maximaal 1 g/dag). Andere uitzonderingen worden alleen gemaakt als de reden duidelijk is beschreven door de onderzoeker. Er worden geen uitzonderingen gemaakt voor inducerende of remmende middelen van CYP3A4, CYP1A2 of CYP2D6.
7. Elk gebruik van vitaminen, mineralen, kruiden of voedingssupplementen binnen 7 dagen van toediening van de studiemedicatie, of binnen 5 halfwaardetijden (als dit langer is). Uitzonderingen worden alleen gemaakt als de reden duidelijk is beschreven door de

onderzoeker.

8. Deelname in een onderzoeksmedicijn of -apparaat studie binnen 3 maanden voorafgaand aan de eerste toediening van de studiemedicatie.

9. Geschiedenis 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.

10. Positieve drugs of alcohol test bij keuring of voor dosering

11. Gebruik van tabak of nicotine producten binnen 14 dagen voor toediening van de studiemedicatie

12. Excessief gebruik van xantine (meer dan 8 koppen koffie of vergelijkbare eenheden per dag).

13. Allergische reacties voor medicijnen. Een inactieve vorm van hooikoorts wordt geaccepteerd.

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. Als een vrouw zwanger is, borstvoeding geeft, of plant om zwanger te worden tijdens de studie

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

17. Voor de voedeffect groep: proefpersonen die niet bereid of in staat zijn om de verplichte hoogcalorische maaltijd te consumeren.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	24-07-2017
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: 30-06-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-07-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-08-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-08-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-09-2017

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: 23087

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2017-002233-37-NL
CCMO	NL62047.056.17
OMON	NL-OMON23087