

APOLLO: een multicenter, multinationale, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde fase 3 studie om de veiligheid en werkzaamheid van patisiran (ALN-TTR02) te evalueren in Transthyretine (TTR)-gemedieerde polyneuropathie (Familiaire Amyloïde Polyneuropathie * FAP)

Gepubliceerd: 20-08-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het doel van deze studie is het demonstreren van de klinische effectiviteit van patisiran en het vaststellen van de veiligheid van langdurige dosering in ATTR patiënten met FAP. De primaire doelstelling is de evaluatie van het verschil tussen de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Neurologische aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44756

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

APOLLO

Aandoening

- Neurologische aandoeningen, congenitaal
- Neurologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

familiaire ATTR, FAP (familiaire amyloïde polyneuropathie)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Alnylam Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: Alnylam Pharmaceuticals;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ALN-TTR02, Familiaire amyloïde polyneuropathie, patisiran, therapeutisch RNAi

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

De primaire doelstelling is de evaluatie van het verschil tussen de patisiran- en placebo-groepen in de verandering van de modified neurological impairment score +7 (mNIS+7) vanaf de uitgangswaarde vastgesteld aan het begin van de studie tot de waarde na 18 maanden.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelstellingen zijn het bepalen van het effect van patisiran op verschillende klinische parameters door voor de volgende metingen het verschil tussen patisiran en placebo vast te stellen in de verandering na 18 maanden vanaf de uitgangswaarde aan het begin van de studie:

- Quality of Life
- Motorische functies
- Autonome functies

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Transthyretin-mediated amyloidosis (ATTR) is een erfelijke, autosomaal dominante, systemische ziekte die wordt veroorzaakt door een mutatie in het transthyretine (TTR) gen en leidt tot destabilisatie van de TTR-tetrameer en afzetting van amyloïd fibrillen in het weefsel. De specifieke TTR mutatie en locatie van amyloïd afzetting is bepalend voor de klinische manifestatie van de ziekte, waaronder sensorische en motorische neuropathie, autonome neuropathie en/of cardiomyopathie. ATTR is een progressieve ziekte die geassocieerd is met ernstige morbiditeit en een levensverwachting van 5 tot 15 jaar vanaf het moment dat symptomen zich beginnen voor te doen. Er zijn meer dan 100 TTR mutaties gerapporteerd die geassocieerd zijn met 2 klinische syndromen: familiale amyloïde polyneuropathie (FAP) en familiale amyloïde cardiomyopathie (FAC). Geschat wordt dat FAP wereldwijd 5.000 tot 10.000 patiënten kent, met de meeste gevallen in Portugal, Zweden, Frankrijk, Japan, Brazilië en de Verenigde Staten.

Er is meervoudig bewijs dat reductie van circulerend TTR de overleving van patiënten met ATTR verbetert. Omdat de lever de voornaamste producent is van wildtype en gemuteerd TTR, is orthotopische levertransplantatie de huidige standaardbehandeling voor patiënten met minimale symptomen van neuropathie en zonder hartsymptomen. Geschat wordt dat ongeveer 2/3 van de FAP patiënten niet in aanmerking komen voor transplantatie. Non-operatieve opties voor de behandeling van FAP zijn tafamidis (Vyndaqel®; alleen goedgekeurd in de EU voor patiënten in een vroege fase van FAP) en diflunisal (een fase III studie is recentelijk voltooid). Door de beperkte toepassing van levertransplantatie en tafamidis in patiënten in een vroege fase van ziekte, en het niet-standaard gebruik van diflunisal door artsen, is er vraag naar een krachtige en effectieve therapie die bruikbaar is voor patiënten met een breed spectrum van neurologische aantasting, ongeacht hun mutatie.

Patisiran (ALN-TTR02) wordt ontwikkeld voor de behandeling van ATTR patiënten met symptomatische FAP. Patisiran is een short interfering RNA (siRNA) die specifiek aangrijpt op TTR en is geformuleerd in een hepatotropisch lipide nanopartikel (LNP) voor intraveneuze (IV) toediening. Na aflevering in de lever door middel van de LNP, zal patisiran het TTR mRNA markeren voor degradatie. Dit resulteert in een effectieve en blijvende reductie van mutant en wildtype TTR eiwit via het RNA interference (RNAi) mechanisme. Verwacht wordt dat de suppressie van zowel wildtype als gemuteerd TTR, die bereikt wordt door toediening patisiran elke 21 dagen, zou kunnen resulteren in klinische verbetering in FAP patiënten.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is het demonstreren van de klinische effectiviteit van patisiran en het vaststellen van de veiligheid van langdurige dosering in ATTR

patiënten met FAP.

De primaire doelstelling is de evaluatie van het verschil tussen de patisiran- en placebo-groepen in de verandering van de modified neurological impairment score +7 (mNIS+7) binnen 18 maanden.

De secundaire doelstellingen zijn het bepalen van het effect van patisiran op verschillende klinische parameters door het verschil tussen patisiran en placebo te evalueren in de verandering binnen 18 maanden van de volgende metingen:

- Quality of Life
- Motoristische functies
- Autonome functies

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, multinational, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek dat patisiran met placebo vergelijkt in ATTR patiënten met symptomatische familiale amyloïde polyneuropathie (FAP).

Patiënten die in aanmerking komen voor de studie en toestemming hebben gegeven zullen op een geblindeerde manier worden gerandomiseerd tot het krijgen van 0.3 mg/kg patisiran of placebo.

Patiënten zullen patisiran of placebo gedurende de periode van 78 weken toegediend krijgen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Geincludeerde patiënten zullen op het dubbel geblindeerde wijze gerandomiseerd worden voor het ontvangen van 0.3 mg/kg patisiran of placebo. Patiënten gerandomiseerd naar patisiran ontvangen 0.3 mg/kg patisiran, toegediend als een IV infusie. De controlegroep ontvangt placebo (0.9% zoutoplossing).

Inschatting van belasting en risico

Patiënten in de studie brengen vaker bezoek aan het ziekenhuis dan wanneer zij de standaardbehandeling zouden krijgen, en zullen eventueel huidig gebruik van tafamidis of diflunisal moeten staken. Deelname aan de studie duurt ongeveer 78 weken. Effectiviteits- en veiligheidstesten zullen worden gedaan. Visites omvatten de toediening van studiemedicatie en uitvoering van standaard veiligheidsmetingen.

Contactpersonen

Publiek

Alnylam Pharmaceuticals, Inc.

Third Street 300
Cambridge, MA 02142
US

Wetenschappelijk

Alnylam Pharmaceuticals, Inc.

Third Street 300
Cambridge, MA 02142
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)

- M/V 18 t/m 85 jaar oud;
- Heeft een FAP diagnose en gedocumenteerde TTR mutatie;
- Heeft een Neuropathy Impairment Score van 5 t/m 100;
- Heeft een Karnofsky-score van $\geq 60\%$;
- Heeft een adequaat bloedbeeld en leverfunctie;
- Heeft een adequaat hartfunctie;
- Heeft een negatieve hepatitis B virus (HBV) en hepatitis C virus (HCV) serologie;

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Heeft levertransplantatie ondergaan;
- Heeft onbehandelde hypo- of hyperthyroïdisme;
- Heeft bekende human immunodeficiency virus (HIV) infectie;
- Heeft een maligniteit gehad in de afgelopen 2 jaar, behalve basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom van de huid of in situ baarmoederhalscarcinoom dat succesvol is behandeld;
- Heeft een ander onderzoeksproduct of -apparaat gekregen;
- Gebruikt momenteel tafamidis, doxycycline of tauroursodeoxycholzuur;

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:	25-06-2015
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2014
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	15-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2013-002987-17-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01960348
CCMO	NL46180.000.14