

Een fase 1/2, enkelvoudig geblindeerde, placebo-gecontroleerde studie met enkel- en meervoudig oplopende doseringen, waarbij veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van subcutaan toegediende ALN-GO1 wordt beoordeeld in gezonde volwassenen en patiënten met primaire hyperoxalurie type 1.

Gepubliceerd: 11-08-2016 Laatste bijgewerkt: 31-12-2024

Primair* Veiligheid en verdraagzaamheid van enkel-en meervoudig oplopende doseringen van ALN-GO1, respectievelijk, evalueren, in gezonde volwassen proefpersonen en in patiënten met PH1
Secundair* De Farmacokinetiek (PK) van ALN-GO1 karakteriseren*...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Aangeboren metabolismestoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47017

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ALN-GO1

Aandoening

- Aangeboren metabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

Primaire hyperoxalurie type 1

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Alnylam Pharmaceuticals, Inc

Overige ondersteuning: Alnylam Pharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ALN-GO1, Primaire hyperoxalurie type 1

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Primaire onderzoeksuitkomstmaat:

* TDe primaire uitkomstmaat is de hoeveelheid adverse events. Veiligheid wordt ook geevalueerd door vitale functies, elektrocardiogrammen, klinische laboratorium bepalingen, en lichamelijk onderzoek.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksuitkomstmaten voor Deel B

- o PK Parameters, inclusief , maar niet beperkt tot, C_{max}, t_{max}, AUC, t*, fe/F, en CLR
- o Urine oxalaat uitscheiding (oxalaat concentratie in 24-uurs urine collectie)
- o Urine glyolaat uitscheiding (glycolaat concentratie in 24-uurs urine collectie)
- o Plasma glycolaat concentratie
- o Gecalculeerde creatinine klaring

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Momenteel is er geen bewaarde therapie voor de behandeling van PH1. Ziektebeheer is gebaseerd op ondersteunende maatregelen, inclusief een hoge vloeistof inname, kaliumcitraat (om de urinaire oplosbaarheid van oxalaat te vergroten), Vitamine B6 en behandeling van complicaties zoals urinewegstenen en infecties. Daarom is er een grote medische behoefte aan aanvullende behandelingen voor patiënten met PH1.

Doel van het onderzoek

Primair

- * Veiligheid en verdraagzaamheid van enkel-en meervoudig oplopende doseringen van ALN-GO1, respectievelijk, evalueren, in gezonde volwassen proefpersonen en in patiënten met PH1

Secundair

- * De Farmacokinetiek (PK) van ALN-GO1 karakteriseren
- * De Farmacodynamiek (PD) van ALN-GO1 evalueren

Verkenkend

- * Verkennende biomarkers van PH1 karakteriseren
- * De PK van de metabolieten van ALN-GO1 karakteriseren

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd enkelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek van subcutaan toegediende ALN-GO1. Proefpersonen en patiënten worden gerandomiseerd in een 3:1 ratio om of ALN-GO1 of placebo te krijgen. Het onderzoek is opgezet om de veiligheid, verdraagbaarheid, PK en PD van enkel- of meervoudig oplopende doseringen van ALN-GO1 te evalueren en zal worden uitgevoerd in twee delen:

- * Deel A: Enkelvoudig oplopende doseringen in gezonde volwassen proefpersonen
- * Deel B: Meervoudig oplopende doseringen in volwassen en pediatrische patiënten met PH1

In Deel A zullen de proefpersonen gerandomiseerd worden en in elk cohort 1 dosering van ALN-GO1 of placebo krijgen.

In Deel B worden patiënten gerandomiseerd om elke maand of elke kwartaal ALN-GO1 of placebo te krijgen. Patiënten van het maandelijkse gedeelte zullen 3 doses ALN-GO1 of placebo krijgen. Nadat de geblindeerde periode van het onderzoek is afgelopen, zullen de patiënten die de maandelijkse dosis kregen worden gedeblindeerd op of na Dag 78. Patiënten die in het begin placebo kregen zullen daarna maandelijks 3 doses open label ALN-GO1 krijgen op dezelfde dosis die toegediend was in het cohort waarin zij initieel gerandomiseerd waren en zullen hetzelfde schema van procedures volgen. Patiënten van het kwartaal gedeelte zullen op Dag 1 met of ALN-GO1 of placebo starten. Alle patiënten in

de kwartaalgedeeltes, inclusief degene die eerst placebo kregen, zullen op Dag 85 beginnen met open label ALN-GO1 op dezelfde dosis die toegediend was in het cohort waarin zij initieel gerandomiseerd waren. Maximaal 2 uitbreidingscohorten in Deel B kunnen worden ingeschreven op basis van beschikbare veiligheids- en PD-gegevens; deze patiënten krijgen allemaal open-label ALN-GO1, geen placebo.

Na de doseringsperiode zullen patiënten terugkeren naar het klinische studiecentrum voor voortdurende veiligheid, verdraagbaarheid, PK en PD-monitoring gedurende ten minste 12 weken (84 dagen) na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Na voltooiing van de follow-up periode van 12 weken na de start van de behandeling, zullen patiënten worden uitgenodigd om deel te nemen in een open-label vervolg-onderzoek.

Voor patiënten die zich niet inschrijven voor het open-label vervolgonderzoek, zullen de veiligheid en de PD-follow-up doorgaan tot 24-uur urine oxalaat is >80 % van de baseline en plasma glycolate is < 20% boven baseline. Als een onderzoeker wenst te stoppen met de follow-up na voltooiing van de postdose follow-up periode en voorafgaand aan het terugbrengen van oxalaat en glycolaat waarden, moet de Safety Review Committee (SRC) overeenstemming bereiken op basis van overweging van nieuwe gegevens over de veiligheid van ALN-GO1 en de veiligheids- en PD-gegevens van de individuele patiënt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

ALN-GO1 is een synthetische, dubbelstrengse kleine interfererende RNA oligonucleotide aangestuurd tegen hydroxyzuur oxydase 1 mRNA die covalent gelinkt is aan een ligand met 3 N-acetylgalactosamine residuen. ALN-GO1 zal worden geleverd als steriele oplossing voor subcutane (SC) injectie in een doelgerichte concentratie van 200 mg/mL.

Inschatting van belasting en risico

ALN-GO1 is ontworpen om leverproductie van oxalaat te verminderen. Het potentiële voordeel van deze behandeling is de verbetering van het klinische verloop van PH1 bij patiënten door het spectrum van de ziekte, ongeacht leeftijd en ziekte stadium; echter, patiënten met PH1 in deze studie kunnen niet lang genoeg of met een adequate dosering behandeld worden om hier klinische baat van te hebben.

Het potentiële voordeel voor kinderen ingeschreven in deze studie bevat mogelijke vermindering van oxalaat productie gedurende de studie periode, welke een tijdelijk verbeterend effect zou kunnen hebben op hun ziekte. Daarnaast, ervaring met kinderen met deze ziekte onder zorgvuldig gecontroleerde condities zal data verschaffen die toekomstige ontwikkeling van deze therapie kan verbeteren.

Aangezien evaluatie van veiligheid en PD effecten bij kinderen belangrijk zal zijn voor het ontwerp van toekomstige studies, wordt het van belang geacht en

passend om kinderen deel te laten nemen aan deze studie.

Contactpersonen

Publiek

Alnylam Pharmaceuticals, Inc

Third Street 300
Cambridge 02142 MA
US

Wetenschappelijk

Alnylam Pharmaceuticals, Inc

Third Street 300
Cambridge 02142 MA
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. Mannelijke en vrouwelijke proefpersonen, 6-64 jaar (Deel B)
2. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten een negatieve zwangerschapstest hebben, mogen geen borstvoeding geven en moeten voorbehoedsmiddelen willen gebruiken
3. Moet schriftelijk toestemming willen geven en de studievereisten naleven

Bijkomende inclusie criteria voor Deel B

4. Bevestiging van PH1 diagnose

5. oxalaat uitscheiding van $>0.7 \text{ mmol}/1.73\text{m}^2/\text{dag}$ in 24-uurs urine

6. eGFR waarde van $>45\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$

7. Vitamine B (pyridoxine) moet op een stabiele dosering zijn voor minimaal 90 dagen (als wordt genomen)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Elke ongecontroleerde of serieuze ziekte, of elke medische of chirurgische aandoening (behalve PH1 voor patienten in Deel B), die deelname aan de klinische studie in de weg kan staan, en/of de proefpersoon in significant gevaar kan brengen (volgens het oordeel van de arts) als hij/zij deelneemt aan de klinische studie.

2. Geestesziekte, alcoholisme, drugs misbruik, of zware rokers en gebruikers van nicotine

3. Voorgeschiedenis van meerdere medicijn allergien of intolerantie voor subcutane injecties

4. In de 3 maanden voor de eerste dosering studiemedicatie een ander experimenteel geneesmiddel hebben gebruikt of in follow-up zijn van een andere klinische studie

5. Bekende voorgeschiedenis van allergische reactie op oligonucleotide of GalNAc

6. Voorgeschiedenis of intolerantie voor subcutane injectie of relevante abdominale littekens

7. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven

Alleen deel B

8. Echocardiografische (ECHO) beoordeling van normaal linker ventriculair systolische functie, gedefinieerd als linker ventriculaire ejectiefractie $<55\%$ bij screening.

9. Troponine I $>$ het bovenlimiet van normaal (ULN) bij screening

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 24-01-2018
Aantal proefpersonen: 10
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-08-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-12-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-06-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-08-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-09-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-03-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2018
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	EUCTR2015-004407-23-NL
CCMO	NL58243.000.16

Resultaten

Einddatum onderzoek:	12-10-2018
Datum resultaten gemeld:	24-07-2019
Totaal aantal deelnemers:	2

Datum eerste publicatie onderzoek
18-07-2019