

ILLUMINATE-C: Een enkelarmig onderzoek naar de werkzaamheid, veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van lumasiran bij patiënten met gevorderde primaire hyperoxalurie type 1 (PH1)

Gepubliceerd: 26-09-2019 Laatst bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-503382-29-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. * Evalueer het effect van lumasiran op plasma-oxalaat bij patiënten die geen dialysetherapie ondergaan Cohort B* Evalueer het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49207

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ILLUMINATE-C

Aandoening

- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

Primaire Hyperoxalurie Type 1, stofwisselingsziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Alnylam Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: Alnylam Pharmaceuticals;Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Lumasiran, Primaire Hyperoxalurie Type

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Cohort A

* Procentuele verandering in plasmaoxalaat van basislijn tot maand 6

Cohort B

* Procentuele verandering in pre-dialyse plasma-oxalaat van baseline tot maand

6

Secundaire uitkomstmaten

Primaire analyseperiode (basislijn tot 6 maanden)

* Procentuele verandering in plasma-AUC van oxalaat tussen dialysesessies

* Absolute verandering in plasmaoxalaat

* Wijziging van de volgende parameters:

o urine oxalaat

o KvL beoordeeld door de PedsQL Total Score voor patiënten van ≥ 2 tot < 18 jaar

oud

toestemming, en zoals beoordeeld door KDQOL Burden of Kidney Disease and Effect

of

Nierziekte op subschalen van het dagelijks leven en SF-12 Fysieke componenten

Samenvatting

en Samenvatting van mentale componenten, bij patiënten ≥ 18 jaar met toestemming

- * PK-parameters van plasma van lumasiran

Langdurige verlengingsperiode (6 maanden tot einde studie)

- * Procentuele verandering in AUC van plasma-oxalaat

tussen dialysesessies

- * Procent en absolute verandering in plasmaoxalaat

- * Wijziging van de volgende parameters:

- o Nephrocalcinosis zoals beoordeeld door echografie van de nieren

- o Frequentie en wijze van dialyse

- o Frequentie van niersteengebeurtenissen

- o urine oxalaat

- o Nierfunctie zoals beoordeeld door eGFR

- o Metingen van systemische oxalose in de volgende systemen:

- * Hart

- * Dermatologisch

- * skelet

- * Oculair

- o KvL (kwaliteit van leven) beoordeeld door de PedsQL Total Score voor

patiënten ≥ 2 tot < 18 jaar oud bij toestemming, en zoals beoordeeld door KDQOL

Burden van Nierziekte en effect van nierziekte op de subschalen van het

dagelijks leven, en SF-12 Samenvatting fysische componenten en Samenvatting

mentale componenten, in patiënten ≥ 18 jaar met toestemming

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er zijn geen goedgekeurde therapieën voor de behandeling van PH1 en de huidige zorgstandaard is zwaar voor patiënten en hun families. Ziektebeheersing is gebaseerd op ondersteunende maatregelen, waaronder een hoge vochtinname en kristallisatieremmers om de oplosbaarheid van oxalaat in de urine te verhogen, en de behandeling van complicaties bij de ziekte zoals urinewegstenen en infecties bij degenen die nog geen ESRD hebben. PH1 ontwikkelt zich in de loop van de tijd tot een ernstige, ernstig invaliderende ziekte met significante morbiditeit en mortaliteit die een diep negatieve invloed hebben op de kwaliteit van leven.

Gezien het klinische verloop en de kenmerken van de progressie van de PH1-ziekte is het redelijk te verwachten dat een afname van de productie van leveroxalaat kan resulteren in klinisch voordeel bij PH1-patiënten met gevorderde nierziekte

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-503382-29-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

* Evalueer het effect van lumasiran op plasma-oxalaat bij patiënten die geen dialysetherapie ondergaan Cohort B

* Evalueer het effect van lumasiran op de niveaus van plasma-oxalaat bij patiënten die dialysetherapie ondergaan

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, eenarmige studie ontworpen om de werkzaamheid, veiligheid, PK en PD van te evalueren lumasiran bij patiënten met een gedocumenteerde diagnose van PH1 die een gevorderde nierziekte hebben, zoals duidelijk bij $\text{eGFR} \leq 45 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$ (of serumcreatinine verhoogd voor leeftijd bij patiënten < 12 maanden oud). Alle in aanmerking komende patiënten krijgen open-label lumasiran toegediend; geen controlegroep worden beoordeeld. Deze studie zal uit 2 periodes bestaan: een primaire analyseperiode van 6 maanden

gevolgd door een verlenging op lange termijn (54 maanden).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Lumasiran (ALN-GO1) is een onderzoeksmiddel dat bestaat uit een synthetisch, klein interfererend RNA (siRNA) (geneesmiddelsubstantie ALN-65585) covalent gekoppeld aan een triantennair N-acetylgalactosamine (GalNAc) ligand, ontworpen om leverhydroxyzuuroxidase 1 (HAO1) >>te bestrijden) mRNA, het blokkeren van de productie van glycolaatoxidase (GO) en daarmee het verminderen van de productie van leveroxalaat. Lumasiran wordt toegediend in een dosis van 3,0 mg / kg als een subcutane (SC) injectie.

Inschatting van belasting en risico

Injectiereacties, Leverfunctiestoornissen, verhoogde spiegel van glycolaat, allergische reacties, 24-uurs urineverzameling, vragenlijsten, bloedafnames.

Contactpersonen

Publiek

Alnylam Pharmaceuticals, Inc.

Third Street 300
Cambridge 02142
US

Wetenschappelijk

Alnylam Pharmaceuticals, Inc.

Third Street 300
Cambridge 02142
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Cohorten A en B

1. Hebben een geschatte zwangerschapsduur van ten minste 37 weken (voldragen baby) bereikt na toestemming.
2. Documentatie of bevestiging van PH1 zoals bepaald door genetische analyse voorafgaand aan de initiële dosering.
3. Patiënten met $eGFR \leq 45$ ml / min / $1,73$ m² zoals berekend met de MDRD-formule indien ≥ 18 jaar of Schwartz-bedformule indien ≥ 12 maanden tot <18 jaar, of patiënten <12 maanden met serumcreatinine dat is beschouwd als verhoogd voor leeftijd bij toestemmen.
4. Het gemiddelde plasma-oxalaatniveau van de 3 meest recente verzamelingen voor dag 1 ≥ 20 $\mu\text{mol} / \text{l}$ is. In Cohort B kunnen deze 3 verzamelingen het eerste pre-dialysemonster uit elk plasma-oxalaatprofiel omvatten.
5. Als u therapeutische vitamine B6 (pyridoxine) inneemt, moet u vóór uw toestemming ten minste 90 dagen een stabiel regime hebben gevolgd en in staat en bereid zijn om dit stabiele regime te blijven tot ten minste het bezoek van maand 6.

Dosisaanpassingen voor intervalgewichtstoename zijn acceptabel.

6. De patiënt is bereid en in staat om aan de studie-eisen te voldoen en schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven. In het geval van patiënten die jonger zijn dan de wettelijke toestemming, moeten de wettelijke voogd (en) geïnformeerde toestemming geven en moet de patiënt instemming verlenen volgens lokale en nationale vereisten.

Alleen Cohort B.

1. Bij een stabiel hemodialyse-regime gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan de screening van plasmaoxalaat; in staat en bereid zijn om dit regime te handhaven tot en met het bezoek van maand 6, waarbij veranderingen in het dialyseprogramma alleen toegestaan zijn indien medisch geïndiceerd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

1. Heeft een van de volgende laboratoriumparameterbeoordelingen bij Screening:
 - a. Alanine aminotransferase (ALT) of aspartaat aminotransferase (AST) $> 2 \times \text{ULN}$ voor leeftijd
 - b. Totaal bilirubine $> 1,5 \times \text{ULN}$. Patiënten met verhoogde totale bilirubine die secundair is aan gedocumenteerd Gilbert's syndroom komen in aanmerking als de totale bilirubine $< 2 \times \text{ULN}$ is
 - c. Internationale genormaliseerde ratio (INR) $> 1,5$ voor patiënten die geen anticoagulantia gebruiken. Patiënten op orale anticoagulantia (bijv. warfarine) met een INR $< 3,5$ is toegestaan.
 - d. Hemoglobine $< 8,0 \text{ mg / dL}$
2. Heeft een actieve infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) gekend; of bewijs van stroom of chronische hepatitis C-virus (HCV) of hepatitis B (HBV) -infectie.
3. Kreeg een onderzoeksagent in de afgelopen 30 dagen of 5 halfwaardetijden, afhankelijk van wat dat is langer, voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel, of in follow-up van een ander klinisch onderzoek tijdens screening. Overleg met de medische monitor is vereist indien behandeld met niet-goedgekeurde producten voorafgaand aan toestemming, ongeacht het tijdsinterval voorafgaand aan de eerste dosis van studiemedicijn.
4. Bekende geschiedenis van allergische reactie op een oligonucleotide of GalNAc.
5. Diagnose van andere aandoeningen dan PH1 die bijdragen aan nierinsufficiëntie zoals glomerulonefritis, nefrotisch syndroom of lupus nefritis.
bier [ongeveer 284 ml].
8. Geschiedenis van alcoholmisbruik, volgens de laatste 12 maanden vóór screening onderzoeker.
9. Patiënten met een eerdere levertransplantatie of bij wie een levertransplantatie wordt verwacht de komende 6 maanden.
10. Patiënten met een eerdere niertransplantatie die momenteel worden ontvangen immunosuppressie om afstoting van transplantaten te voorkomen.
11. Patiënten die een peritoneale dialyseschema hebben gevolgd.
12. Patiënten die naar het oordeel van de onderzoeker van plan zijn om dialysevervangende therapie te starten in de komende 6 maanden.
13. Elke comorbiditeit of voorwaarde die naar het oordeel van de onderzoeker wordt verwacht deelname aan ten minste 12 maanden van het onderzoek voorkomen.
14. Is niet bereid om te voldoen aan de anticonceptie-eisen tijdens de studieperiode, zoals

beschreven in paragraaf 5.5.1.

15. Vrouwelijke patiënt is zwanger, plant een zwangerschap of geeft borstvoeding.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-07-2020
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2022
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
CTIS	CTIS2023-503382-29-00
EudraCT	EUCTR2019-001346-17-NL
CCMO	NL71029.000.19