

ILLUMINATE-A: Een Fase 3 Gerandomiseerd, Dubbel-blind, Placebo-gecontroleerd onderzoek met Verlengde Doseringsperiode om Werkzaamheid en Veiligheid van Lumasiran te evalueren bij Kinderen en Volwassenen met Primaire Hyperoxalurie Type 1

Gepubliceerd: 22-11-2018 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Primaire objectief • Het beoordelen van het effect van lumasiran met betrekking tot de procentuele afname van de oxalaatuitscheiding in de urine
Secondaire objectieven • Het effect van lumasiran op absolute niveaus van uitscheiding van oxalaat in de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Nefropathieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49328

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ILLUMINATE-A

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 1

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het beoordelen van het effect van lumasiran met betrekking tot de procentuele afname tussen de baseline en maand 6 van de oxalaatuitscheiding in 24 uursurine

Secundaire uitkomstmaten

- Absolute verandering in 24-uurs urine-oxalaat gecorrigeerd voor lichaamsoppervlak (BSA) vanaf baseline tot maand 6
- Verandering in 24-uurs urine oxalaat: creatinineverhouding (waarde / bovengrens van normaal [ULN]) vanaf baseline tot maand 6
- Percentage patiënten met 24-uurs oxalaat in de urine op of onder 1,5 x ULN in maand 6
- Aandeel patiënten met 24-uurs urine-oxalaatniveau op of onder ULN in maand 6
- Procentuele verandering in plasma-oxalaat van baseline tot maand 6
- Absolute verandering in plasma-oxalaat van baseline tot maand 6
- Verandering in geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van baseline tot maand 6
- Verandering ten opzichte van baseline (percentage en absoluut) in 24-uurs excretie van urine-oxalaat, percentage van de tijd dat 24-uurs urine-oxalaat

$\leq 1,5 \times \text{ULN}$ is, 24-uurs urine-oxalaat: creatinineverhoudingen en eGFR in de verlengingsperioden

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er zijn geen goedgekeurde therapieën voor de behandeling van PH1 en de huidige standaardbehandeling is belastend voor patienten en hun families. De beheersing van de ziekte is gebaseerd op ondersteunende maatregelen, waaronder een hoge vloeistofinname en kristallisatie remmers om de oplosbaarheid van het urinaire oxalaat te verhogen, en de behandeling van complicaties zoals urinewegstenen en infecties.

PH1 kan zich ontwikkelen naar een ernstige, slopende ziekte met significante morbiditeit en mortaliteit en een negatieve invloed hebben op de kwaliteit van leven. Beperkte en omslachtige opties voor de beheersing van PH1 zoals hierboven beschreven onderstrepen de ernstige on vervulde behoefte voor een veilige en doeltreffende behandeling voor patienten met deze verwoestende ziekte.

Doel van het onderzoek

Primaire objectief

- Het beoordelen van het effect van lumasiran met betrokken tot de procentuele afname van de oxalaatuitscheiding in de urine

Secondaire objectieven

- Het effect van lumasiran op absolute niveaus van uitscheiding van oxalaat in de urine, oxalaat: creatinineverhoudingen en plasma-oxalaat te karakteriseren
- Het effect van lumasiran op de nierfunctie te evalueren
- Het langetermijnbehandelingseffect van lumasiran te evalueren

Onderzoeksopzet

Dit is een in meerdere onderzoekscentra en meerdere landen uit te voeren fase 3-onderzoek dat is opgezet ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van lumasiran bij patiënten met PH1 van 6 jaar of ouder met een relatief goed behouden nierfunctie. Het onderzoek wordt uitgevoerd in 3 delen: een 6 maanden durende placebogecontroleerde, dubbelblinde behandelingsperiode, vervolgens een 3 maanden durende verlengingsperiode met geblindeerde behandeling, en daarna een maximaal 51 maanden durende verlengingsperiode met open-labelbehandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Lumasiran (ALN-GO1) is een experimenteel middel dat bestaat uit een synthetisch >small interfering RNA> (siRNA) (werkzame stof ALN 65585) dat covalent gebonden is aan een triantennair N-acetylgalactosamineligand (GalNAc-ligand). Lumasiran is ontworpen om aan te grijpen op hydroxycarbonzuuroxidase 1-mRNA (HAO1-mRNA) in de lever, zodat de productie van glycolaatoxidase (GO) wordt geblokkeerd en als gevolg daarvan de oxalaatproductie in de lever zal afnemen. Lumasiran wordt toegediend in een dosis van 3,0 mg/kg, als een subcutane (s.c.) 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)

1. Leeftijd van 6 jaar of ouder.
2. Documentatie of bevestiging van PH1 zoals bepaald door genetische analyse voorafgaand aan randomisatie.
3. De gemiddelde 24-uurs urinaire oxalaatuitscheiding uit de eerste 2 geldige urinecollecties van 24 uur is $\geq 0,70$ mmol / 24 uur / 1,73 m²
4. Als het nemen van pyridoxine (vitamine B6) voor de behandeling van PH1, gedurende ten minste 90 dagen vóór randomisatie stabiel moet zijn geweest en bereid is om gedurende 12 maanden vanaf de eerste toediening van het studiegeneesmiddel aan dit stabiele regime te blijven.
5. De patiënt is in staat om te begrijpen en is bereid en in staat om te voldoen aan de onderzoeksvereisten en om schriftelijke geïnformeerde toestemming te verstrekken. In het geval van patiënten onder de leeftijd van wettelijke toestemming, moeten de wettelijke voogd (en) geïnformeerde toestemming geven en dient de patiënt toestemming te verlenen op basis van lokale en nationale vereisten.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Medische geschiedenis omvat klinisch bewijs van extrarenale systemische oxalose, zoals bepaald door de onderzoeker.
2. Heeft een van de volgende laboratoriumparameterbeoordelingen bij screening: alanine-aminotransferase (ALT) of aspartaataminotransferase (AST) $> 2 \times$ bovengrens van normaal (ULN), totaal bilirubine $> 1,5 \times$ ULN (patiënten met verhoogd totaal bilirubine die is ondergeschikt aan het gedocumenteerde Gilbert-syndroom komen in aanmerking als het totale bilirubine $< 2 \times$ ULN is), de internationale genormaliseerde ratio $> 1,5$ (patiënten op orale anticoagulantia [bijv. warfarine] met een INR $< 3,5$ zijn toegestaan)
3. Heeft een actieve infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) gekend; of aanwijzingen voor een infectie met het huidige of chronische hepatitis C-virus (HCV) of hepatitis-B-virus (HBV)

4. Geschatte GFR van <30 ml / min / 1.73m^2 bij screening (de berekening zal gebaseerd zijn op de Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] -formule voor patiënten ≥ 18 jaar en de Schwartz-Bedside Formule voor patiënten < 18 jaar oud).
5. een onderzoeksgeneesmiddel binnen de laatste 30 dagen of 5 halfwaardetijden hebben gekregen, welke van beide het minste is, voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, of die in follow-up zijn van een ander klinisch onderzoek voorafgaand aan randomisatie
6. Geschiedenis van nier- of levertransplantatie
7. Heeft andere medische aandoeningen of comorbiditeiten, die naar de mening van de onderzoeker van invloed zouden zijn op de naleving van onderzoeken of gegevensinterpretatie
8. Voorgeschiedenis van meerdere geneesmiddelallergieën of voorgeschiedenis van allergische reactie op een oligonucleotide of GalNAc.
9. Voorgeschiedenis van intolerantie voor subcutane (SC) injectie (s)
10. Is niet bereid om te voldoen aan de anticonceptievoorwaarden tijdens de onderzoeksperiode.
11. Vrouwelijke patiënt is zwanger, is van plan zwanger te worden of geeft borstvoeding.
12. Wil niet of is niet in staat om het alcoholgebruik tijdens de duur van het onderzoek te beperken. Alcoholinname van > 2 eenheden / dag is uitgesloten tijdens de studie (eenheid: 1 glas wijn [ongeveer 125 ml] = 1 maat alcohol [ongeveer 1 vloeibaar gram] = * pint bier [ongeveer 284 ml])
13. Geschiedenis van alcoholmisbruik, in de laatste 12 maanden voorafgaand aan screening, naar de mening van de onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 08-04-2019
Aantal proefpersonen: 5
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-11-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-03-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-03-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-06-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-07-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-11-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum:	14-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2020
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:	12-10-2020
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:	22-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

	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
EudraCT	EUCTR2018-001981-40-NL
CCMO	NL67601.000.18

Resultaten

Einddatum onderzoek:	18-12-2023
Datum resultaten gemeld:	25-07-2024
Totaal aantal deelnemers:	5

Datum eerste publicatie onderzoek
28-06-2024