

HELIOS-A: een wereldwijde, gerandomiseerde, open-label fase 3-studie ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van ALN-TTRSC02 bij patiënten met erfelijke transthyretineamyloïdose (hATTR-amyloïdose)

Gepubliceerd: 15-03-2019 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508365-33-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. • De werkzaamheid bepalen van ALN-TTRSC02 bij patiënten met hATTR-amyloïdose door het effect te beoordelen op neurologische...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Falen van de hartfunctie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52839

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HELIOS-A

Aandoening

- Falen van de hartfunctie
- Neurologische aandoeningen, congenitaal
- Maagdarmselstelseltekens en -symptomen

Synoniemen aandoening

erfelijke transthyretineamyloïdose

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Alnylam Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: Alnylam Pharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ALN-65492, ALN-TTRSC02, hATTR-amyloïdose, siRNA

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- De werkzaamheid bepalen van ALN-TTRSC02 bij patiënten met hATTR-amyloïdose door het effect te beoordelen op neurologische stoornissen

Secundaire uitkomstmaten

De werkzaamheid van ALN-TTRSC02 bepalen op kwaliteit van leven, loopsnelheid, neurologische stoornissen, voedingsstatus en invaliditeit. De non-inferioriteit van ALN-TTRSC02 demonstreren in vergelijking met Patisiran op de TTR-waarden in het serum.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Erfelijke transthyretineamyloïdose (hATTR-amyloïdose) is een zeldzame genetische aandoening die in bepaalde families voorkomt. hATTR-amyloïdose wordt veroorzaakt door bepaalde variaties in het gen voor een eiwit met de naam 'transthyretine' oftewel 'TTR'. Het eiwit TTR wordt vooral aangemaakt door de lever. Na het aanmaken circuleert TTR in de bloedbaan. Afwijkend TTR-eiwit kan zich in het lichaam geleidelijk ophopen in vele weefsels en organen. Hierbij ontstaan ophopingen van eiwitten die 'amyloïdfibrillen' worden genoemd. Vaak tasten deze opgehoopte amyloïdfibrillen de werking aan van belangrijke organen als de zenuwen, het hart en de darmen. Hierdoor ontstaan de symptomen van

amyloïdose, zoals zwakte, gevoelloosheid, kortademigheid, een licht gevoel in het hoofd en diarree.

ALN-TTRSC02 is een experimenteel geneesmiddel. Dit houdt in dat het op dit moment nog niet door de Nederlandse gezondheidsautoriteit, of door gezondheidsautoriteiten van andere landen, is goedgekeurd voor de behandeling van hATTR-amyloïdose.

ALN-TTRSC02 bestaat uit een siRNA-molecuul dat vastzit aan een suikermolecuul. De afkorting siRNA staat voor 'small interfering ribonucleic acid', oftewel klein interfererend ribonucleïnezuur. Het suikermolecuul helpt erbij dat het siRNA-molecuul in de lever terechtkomt, waar het eiwit TTR wordt aangemaakt. Cellen gebruiken ribonucleïnezuur (RNA) om eiwitten te kunnen maken. De aanmaak van TTR-eiwitten in de lever met behulp van RNA wordt verstoord door het siRNA in ALN-TTRSC02. Zo zorgt ALN-TTRSC02 voor een daling van de hoeveelheid TTR in het lichaam. Deze daling zou kunnen leiden tot een afname van het aantal amyloïdfibrillen in de organen van mensen met hATTR-amyloïdose.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508365-33-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

- De werkzaamheid bepalen van ALN-TTRSC02 bij patiënten met hATTR-amyloïdose door het effect te beoordelen op neurologische stoornissen.
- De werkzaamheid van ALN-TTRSC02 bepalen op kwaliteit van leven, loopsnelheid, neurologische stoornissen, voedingsstatus en invaliditeit. De non-inferioriteit van ALN-TTRSC02 demonstreren in vergelijking met Patisiran op de TTR-waarden in het serum.
- Het effect van ALN-TTRSC02 bepalen op:
 - * Handicap- en voedingsstatus
 - * Manifestaties van cardiale amyloïde betrokkenheid
 - * Andere beoordeling van neurologische stoornissen
 - * Andere beoordelingen van de kwaliteit van leven
 - * Ziektestadium
 - * Uitvoeren van dagelijkse bezigheden
- Typeren van het farmacodynamische (PD) effect van ALN-TTRSC02 en patisiran op serum TTR en de vitamine A-waarden
- Typeren van de farmacokinetiek (PK) van ALN-TTRSC02 en patisiran in plasma

Beoordelen van de aanwezigheid van antilichamen tegen het middel (ADA) op ALN-TTRSC02 en patisiran. De veiligheid en verdraagbaarheid bepalen van ALN-TTRSC02 bij patiënten met hATTR-amyloïdose

Onderzoeksopzet

Dit is een wereldwijde, gerandomiseerde, open-label fase 3-studie die is

opgezet om de werkzaamheid, veiligheid en PK/PD van ALN-TTRSC02 te evalueren bij volwassen patiënten met hATTR-amyloïdose. Patiënten worden in een verhouding van 3:1 gerandomiseerd naar ALN-TTRSC02 of patisiran, een referentiemiddel ter vergelijking. Bij de randomisatie wordt een onderverdeling gemaakt volgens TTR-genotype (V30M vs. non-V30M) en NIS-score op baseline (<50 vs. ≥50).

Het onderzoek bestaat uit een screeningsperiode van maximaal 42 dagen, een behandelperiode van 42 maanden, een gerandomiseerde behandelverlengingsperiode (RTE) van 18 maanden sinds amendement 4, in plaats van de behandelverlengingsperiode van 18 maanden (legacy behandel periode) en een follow-up periode van maximaal 1 jaar na de laatste dosis onderzoeksmiddel.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Geschikte patiënten worden op dag 1 in een verhouding van 3:1 gerandomiseerd naar het krijgen van 25 mg ALN-TTRSC02, elke 3 maanden toegediend als een subcutane (SC) injectie of patisiran, elke 3 weken toegediend als een intraveneus (IV) infuus. Na ongeveer 18 maanden behandeling stoppen patiënten met patisiran en beginnen voor de rest van het onderzoek met ALN-TTRSC02, als onderdeel van de gerandomiseerde verlengingsperiode (nog eens ongeveer 42 maanden). Deelnemers die patisiran krijgen, moeten voorafgaand aan elke dosis patisiran ook bepaalde andere geneesmiddelen krijgen. Deze worden samen 'premedicatie' genoemd. Hieronder staat welke geneesmiddelen dat zijn: • een intraveneus toegediende corticosteroïde (dexamethason 10 mg, of een gelijkwaardig alternatief); • oraal toegediende paracetamol (500 mg, of een gelijkwaardig alternatief); • een intraveneus toegediende H1-receptorblokker (difenhydramine 50 mg, of een gelijkwaardig alternatief); • een intraveneus toegediende H2-receptorblokker (ranitidine 50 mg, of een gelijkwaardig alternatief).

Inschatting van belasting en risico

Aangezien ALN-TTRSC02 speciaal ontworpen is om de lever te bereiken, zou uw leverfunctie kunnen veranderen. U mag tijdens het onderzoek niet meer dan 2 glazen alcohol per dag drinken.

Behandeling met ALN-TTRSC02 verlaagt het vitamine A-gehalte in uw bloed. Uit voorzorg vragen we u tijdens het onderzoek elke dag een vitamine A-supplement in te nemen.

Het is niet bekend of gebruik van ALN-TTRSC02 bij zwangere vrouwen schadelijk kan zijn voor het ongeboren kind. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd mogen bij aanvang van de behandeling met ALN-TTRSC02 niet zwanger zijn, en moeten ermee instemmen gedurende hun deelname aan dit onderzoek een goede anticonceptiemethode te gebruiken.

Ook het vergelijkingsmiddel, patisiran, kan bijwerkingen hebben. De bijwerkingen die het meest voorkomen, zijn reacties die verband houden met de infusie, zoals:

- Maagpijn

- Misselijkheid
- Pijn in het lichaam, waaronder rug-, nek- of gewrichtspijn
- Hoofdpijn
- Vermoeidheid
- Rillingen
- Duizeligheid
- Hoesten, kortademigheid of andere ademhalingsproblemen
- Roodheid van het gezicht of lichaam (blozen), warme huid of uitslag
- Naar gevoel of pijn op de borst
- Versnelde hartslag
- Lage of hoge bloeddruk
- Pijn, roodheid, branderig gevoel of zwelling op of bij de plek van het infuus.

Er kunnen ook andere bijwerkingen van patisiran of de premedicatie optreden. Er kunnen ook bijwerkingen zijn die nog niet bekend zijn.

Het is nog niet bekend of de bij ALN-TTRSC02 optredende verlaging van het gehalte TTR-eiwit in het bloed van patiënten met hATTR-amyloïdose op lange termijn een gunstig effect zal hebben op het verloop van de ziekte. Daarom weten we niet of u baat zult hebben bij deze behandeling. Uw deelname kan helpen bij de toekomstige ontwikkeling van een nieuwe behandeling voor patiënten met hATTR-amyloïdose.. De informatie die dit onderzoek oplevert, kan helpen bij de toekomstige ontwikkeling van een nieuwe behandeling voor patiënten met hATTR-amyloïdose

Bij een klinisch fase 3-onderzoek heeft patisiran laten zien bij patiënten met hATTR-amyloïdose en polyneuropathie de neuropathie te verminderen en de kwaliteit van leven te verbeteren. Op grond hiervan is patisiran in de Verenigde Staten en in Europa goedgekeurd voor gebruik ter behandeling van patiënten met hATTR-amyloïdose en polyneuropathie.

Deelname aan het onderzoek betekent ook:

- dat u extra tijd kwijt bent;
- (extra) testen;
- dat u afspraken heeft waaraan u zich moet houden.

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)

Aan dit onderzoek doen volwassenen van 18 (of leeftijd van wettelijke meerderjarigheid, welke ouder is) tot 85 jaar oud mee, met een gedocumenteerde TTR-mutatie en een bevestigde diagnose van symptomatische hATTR-amyloïdose met een NIS van 5 tot en met 130, een PND-score van ≤ 3 en een KPS van $\geq 60\%$.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patienten mogen niet deelnemen aan de study als minstens 1 van deze criteria gelden:

Ziekte specifieke condities

1. heeft een lever transplant gehad of mogelijk, op grond van mening van de hoofdonderzoeker, zal een levertransplantatie ondergaan gedurende de 18-maanden behandelings periode.
2. heeft andere vormen van andere (niet-hATTR) amyloïdose of klinisch bewijs van leptomeningale amyloïdose.
3. heeft een NYHA classificatie >2

Laboratorium evaluatie

4. Heeft 1 van de volgende laboratorische parameter beoordelingen:

a. ALT en/of AST > 1.5x bovenlimiet van normale referentie waardes (ULN)

9. heeft HIV infectie of bewijs van acute of chronische hepatitis C virus (HCV) of hepatitis B virus (HBV) infectie

eerdere deelnamen aan/overlappende therapie

10. huidige en toekomstige deelname aan een hulpmiddelen- of geneesmiddelenonderzoek

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-01-2020
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	20-06-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

	Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2023
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	CTIS2023-508365-33-00
EudraCT	EUCTR2018-002098-23-NL
CCMO	NL67887.000.19