

Een fase III vervolgonderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van langdurige behandeling met lumacaftor in combinatie met ivacaftor bij patiënten van 12 jaar en ouder met cystische fibrose die homozygoot of heterozygoot zijn voor de F508del CFTR-mutatie

Gepubliceerd: 26-09-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Primaire doelstellingen Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van lumacaftor in combinatie met ivacaftor bij proefpersonen met cystische fibrose (CF) die homozygoot of heterozygoot zijn voor de F508del-mutatie van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41659

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

VX12-809-105

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten

Synoniemen aandoening

Taaitslijmziekte

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vertex Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Vertex Pharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: combinatie Lumacaftor en Ivacaftor, cystische fibrose, fase 3

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Behandelingscohort van deel A en deel B

Veiligheid van behandeling op lange termijn van lumacaftor in combinatie met ivacaftor op basis van bijwerkingen (adverse events, AE*s), klinische laboratoriumwaarden (serumchemie, hematologie, stollingstests en urineanalyse), digitale standaard elektrocardiogrammen (ecg*s), vitale parameters en polsoximetrie

Observatiecohort van deel A

Niet van toepassing

Secundaire uitkomstmaten

Behandelingscohorten Deel A en Deel B

De volgende doeltreffendheidseindpunten zullen worden geanalyseerd tegen baseline-waarden van het vorige onderzoek (d.w.z. onderzoek VX12-809-103 [onderzoek 103] of onderzoek VX12-809-104 [onderzoek 104] voor Deel A, en

cohorte 4 van onderzoek VX09-809-102 [onderzoek 102] voor Deel B):

- Absolute verandering ten opzichte van de baseline in procent van het geforceerde uitademingsvolume in 1 seconde (FEV1 - Forced Expiratory Volume in 1 second)
- Relatieve verandering ten opzichte van de baseline in procent van het voorspelde FEV1
- Absolute verandering ten opzichte van de baseline in BMI (body mass index)
- Aantal pulmonaire exacerbaties vanaf het vorige onderzoek (alleen Deel A)
- Absolute verandering ten opzichte van de baseline in de ademhalingscores van de Cystic Fibrosis Questionnaire * Revised (CFQ-R)
- Absolute verandering in BMI z-score (alleen Deel A)
- Absolute verandering ten opzichte van de baseline in lichaamsgewicht
- Tijd tot de eerste pulmonaire exacerbatie inclusief pulmonaire exacerbaties in het vorige onderzoek (alleen Deel A)
- Event van minstens één pulmonaire exacerbatie, inclusief pulmonaire exacerbaties in het vorige onderzoek (alleen Deel A)

De volgende doeltreffendheidseindpunten zullen worden geanalyseerd tegen baseline-waarden in het huidige onderzoek (onderzoek VX12-809-105 [onderzoek 105]):

- Absolute verandering ten opzichte van de baseline in procent van het voorspelde FEV1
- Relatieve verandering ten opzichte van de baseline in procent van het voorspelde FEV1

- Absolute verandering ten opzichte van de baseline in BMI
- Aantal pulmonaire exacerbaties vanaf het huidige onderzoek (alleen Deel A)
- Absolute verandering ten opzichte van de baseline in de ademhalingsscores van de CFQ-R
- Absolute verandering in BMI z-score (alleen Deel A)
- Absolute verandering ten opzichte van de baseline in lichaamsgewicht
- Tijd tot de eerste pulmonaire exacerbatie in het huidige onderzoek (alleen Deel A)
- Event van minstens 1 pulmonaire exacerbatie in het huidige onderzoek (alleen Deel A)

Het volgende doeltreffendheidseindpunt zal ook worden geanalyseerd:

Veranderingstempo in procent van het voorspelde FEV1

Deel A observationele cohorte

Veiligheid, zoals bepaald door ernstige bijwerkingen (SAE's)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cystic fibrosis (CF) treft naar schatting 70.000 kinderen en volwassenen over de hele wereld en is de meest voorkomende dodelijke genetische ziekte bij personen van Europese afkomst. Gebaseerd op de grootte van de populatie, wordt CF gekwalificeert als een "orphan disease". Ondanks vooruitgang in de behandeling van CF met antibiotics en mucolytica is de voorspelde levensverwachting voor een persoon met CF gemiddeld 30 jaar, hoewel de ziekte meerdere organen treft, wordt de meeste morbiditeit en mortaliteit veroorzaakt door een progressief

verlies van long functie. CF is een autosomale recessieve genetische aandoening veroorzaakt door een defect in het gen voor de cystische fibrose transmembraan conductance regulator (CFTR).

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van lumacaftor in combinatie met ivacaftor bij proefpersonen met cystische fibrose (CF) die homozygoot of heterozygoot zijn voor de F508del-mutatie van de corrector van eiwit dat het transport regelt van chloride-ionen door het celmembraan (CFTR-corrector), en die deelnemen aan het behandelingscohorten in deel A en deel B

Secundaire doelstellingen

Deel A

*Het evalueren van de doeltreffendheid en duurzaamheid op lange termijn van lumacaftor in combinatie met ivacaftor bij proefpersonen in het behandelingscohort van deel A

*Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid na behandeling van lumacaftor in combinatie met ivacaftor bij proefpersonen in het observatiecohort van deel A

Deel B

Het evalueren van de doeltreffendheid en duurzaamheid op lange termijn van lumacaftor in combinatie met ivacaftor bij proefpersonen in het behandelingscohort van deel B

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3-, multicentrisch rollover-onderzoek met parallelle groepen met proefpersonen met CF die homozygoot of heterozygoot zijn voor de F508del-CFTR-mutatie en die hebben deelgenomen aan onderzoek 103, onderzoek 104 of cohort 4 van onderzoek 102. Onderzoek 105 werd opgezet ter evaluatie van de veiligheid en doeltreffendheid van behandeling op lange termijn van lumacaftor in combinatie met ivacaftor.

Onderzoek 105 bestaat uit twee delen (deel A en deel B) waarbij de inschrijvingen parallel zullen plaatsvinden. In deel A zullen proefpersonen uit onderzoek 103 en onderzoek 104 ingeschreven worden. In deel B zullen proefpersonen uit cohort 4 van onderzoek 102 ingeschreven worden. Deel A bestaat uit een behandelingscohort van deel A en een observatiecohort van deel A, waarbij proefpersonen uit onderzoek 103 en onderzoek 104 zullen ingeschreven worden. De inschrijvingen in het behandelingscohort van deel A en

het observatiecohort van deel A zullen parallel gebeuren.

Deel B (proefpersonen uit cohort 4 van onderzoek 102) (Patienten uit Nederland zullen niet deelnemen aan dit deel van de studie)

Deel B zal bestaan uit een behandelingscohort van deel B waarbij proefpersonen uit cohort 4 van onderzoek 102 zullen ingeschreven worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het behandelingscohort van deel A zal dubbelblind zijn en uit 2 behandelingsgroepen bestaan: > Behandelingsgroep 1: 600 mg lumacaftor eenmaal daags (qd) + 250 mg ivacaftor om de 12 uur (q12h) > Behandelingsgroep 2: 400 mg lumacaftor q12h + 250 mg ivacaftor q12h Proefpersonen die in onderzoek 103 of onderzoek 104 lumacaftor in combinatie met ivacaftor kregen, zullen als volgt in onderzoek 105 gedurende 96 weken dubbelblind dezelfde dosis en hetzelfde regime van het onderzoeksgeneesmiddel blijven ontvangen: - Proefpersonen die werden gerandomiseerd voor behandelingsarm A in onderzoek 103 of onderzoek 104 komen in aanmerking voor opname in behandelingsarm 1 - Proefpersonen die werden gerandomiseerd voor behandelingsarm B in onderzoek 103 of onderzoek 104 komen in aanmerking voor opname in behandelingsarm 2 - Proefpersonen die placebo ontvingen in onderzoek 103 of onderzoek 104 (behandelingsarm C in onderzoek 103 of onderzoek 104) zullen worden gerandomiseerd (1:1) voor 1 van de 2 dubbelblinde behandelingsarmen (behandelingsarm 1 of behandelingsarm 2) Deel A observationele cohorte Proefpersonen in de observationele cohorte van Deel A zullen het onderzoeksgeneesmiddel niet ontvangen en zullen in een periode van circa 2 jaar na hun laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel in onderzoek 103 of onderzoek 104 regelmatig telefonisch worden opgevolgd om de veiligheid na behandeling te beoordelen van de combinatietherapie met lumacaftor en ivacaftor. Het behandelingscohort van deel B (niet van toepassing in Nederland) zal open-label zijn en uit 1 behandelingsgroep bestaan: > Behandelingsgroep 3: 400 mg lumacaftor q12h + 250 mg ivacaftor q12h Proefpersonen die in cohort 4 van onderzoek 102 lumacaftor in combinatie met ivacaftor kregen, zullen in behandelingsgroep 3 ingeschreven worden en gedurende 96 weken dezelfde dosis en hetzelfde regime van het onderzoeksgeneesmiddel krijgen in onderzoek 105 als volgt: > Proefpersonen die het actieve onderzoeksgeneesmiddel kregen in cohort 4 van onderzoek 102 komen in aanmerking voor inschrijving in behandelingsgroep 3 > Proefpersonen die de placebo kregen in cohort 4 van onderzoek 102 komen in aanmerking voor inschrijving in behandelingsgroep 3

Inschatting van belasting en risico

Op basis van tot op heden bekende in vitro en klinische gegevens, wordt verondersteld dat de combinatie van een CFTR corrector en versterkingsmiddel, zoals respectievelijk lumacaftor en ivacaftor, de ionentransport van chloride optimaal zal versterken bij patiënten met CF, wat leidt tot belangrijke verbetering van de longfunctie en andere klinische resultaten. Klinisch bewijs van concept die de potentie voor verbetering laat zien bij patiënten met CF die homozygoot zijn voor de F508del CFTR mutatie werd in studie 102 bereikt. In studie 102, tijdens de 28 dagen van combinatietherapie, een significante

toename van FEV1 is waargenomen in de actieve behandeling cohorten (lumacaftor 600 mg 4dd of 400 mg elke 12 uur in combinatie met 250 mg ivacaftor elke 12 uur), terwijl een afname in FEV1 is waargenomen in de placebogroep. Studie 105 zal de lange - termijn effectiviteit en veiligheid van lumacaftor in combinatie met ivacaftor in CF evalueren bij CF patiënten met homozygoot en heterozygoot F508del - CFTR mutatie.

Omdat lumacaftor in combinatie met de 250 ivacaftor mg per 12 uur een experimenteel geneesmiddel is, kunnen er risico's en bijwerkingen zijn die nog niet bekend zijn. De totale risico voor patiënten die aan dit onderzoek deelnemen wordt zoveel mogelijk beperkt . Belangrijke veiligheidscriteria , strenge controle op de veiligheid van de proefpersonen, contraceptieve eisen en richtlijnen voor gebruik van co-medicatie zijn opgenomen in het onderzoeksprotocol. Bovendien dienen alle proefpersonen veiligheidscontrolebezoek(en) te voltooien, ongeacht of zij de onderzoeksmedicatie dosering hebben voltooid.

Proefpersonen die deelnemen aan studie 105 kunnen rechtstreeks voordeel van deze studie hebben, echter de potentiële voordelen worden niet verwacht te blijven aan het einde van de behandelperiode. De informatie die verkregen is uit studie 105 zal de hoogte van lumacaftor in combinatie met ivacaftor ontwikkelen en zal de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn bepalen teneinde een aanvraag voor een handelsvergunning te kunnen doen, dat kan leiden tot een extra behandelingsoptie voor patiënten met CF.

Gebaseerd op gegevens uit niet-klinische en klinische studies tot op heden, en het potentieel voordeel voor de patiënten met CF voor de ontwikkeling van deze behandeling , wordt de algehele risico-batenverhouding voor studie 105 als aanvaardbaar beschouwd .

Contactpersonen

Publiek

Vertex Pharmaceuticals

Northern Avenue 50
Boston, MA 02210
US

Wetenschappelijk

Vertex Pharmaceuticals

Northern Avenue 50
Boston, MA 02210
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Proefpersonen die voldoen aan al de volgende inclusiecriteria komen in aanmerking voor opname in dit onderzoek.

1. Ondertekend formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) en, indien nodig, ondertekend instemmingsformulier.
 2. Proefpersonen die deelnemen aan de behandelingscohort van Deel A moeten aan beide volgende criteria voldoen:
 - 24 weken behandeld zijn met het onderzoeksgeneesmiddel in onderzoek 103 of onderzoek 104
 - Proefpersonen die de inname van het onderzoeksgeneesmiddel onderbraken, maar die de onderzoeksbezoeken aflegden tot week 24 van onderzoek 103 of 104 komen in aanmerking. Proefpersonen die het onderzoeksgeneesmiddel niet innamen bij het bezoek van week 24, inclusief proefpersonen waarbij het onderbreken van het onderzoeksgeneesmiddel dient te worden gecontinueerd of te worden geïnitieerd op dag 1 van studie 105, moeten goedkeuring van Vertex hebben om in aanmerking te komen voor opname/randomisatie in de behandelingscohort van Deel A
 - Kiezen voor opname in de behandelingscohort van Deel A
- Proefpersonen die deelnemen aan de observationele cohort van Deel A moeten aan de volgende criteria voldoen:
- 24 weken behandeld zijn met het onderzoeksgeneesmiddel in onderzoek 103 of onderzoek 104, maar niet kiezen voor opname in de behandelingscohort van Deel A
 - Proefpersonen die minstens 4 weken lang het onderzoeksgeneesmiddel kregen en de

bezoeken aflegden tot het bezoek van week 24 van onderzoek 103 of 104 maar die het onderzoeksgeneesmiddel niet namen bij het bezoek van week 24 omwille van een onderbreking van de inname van het onderzoeksgeneesmiddel, en die geen goedkeuring van Vertex hebben gekregen voor opname in de behandelingscohorten van Deel A (of die ervoor kozen om niet te worden opgenomen in de behandelingscohorten van Deel A)

- Proefpersonen die het onderzoeksgeneesmiddel permanent hebben stopgezet na het onderzoeksgeneesmiddel minstens 4 weken te hebben genomen en die in het onderzoek zijn gebleven vanaf het tijdstip van de stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel tot het bezoek van week 24 in onderzoek 103 of onderzoek 104

- Proefpersonen die deelnemen aan de behandelingscohorten van Deel B moeten aan beide volgende criteria voldoen:

- 56 dagen behandeld zijn met het onderzoeksgeneesmiddel in cohorten 4 van onderzoek 102

- Proefpersonen die de inname van het onderzoeksgeneesmiddel onderbraken, maar die de onderzoeksbezoeken aflegden tot dag 56 komen in aanmerking. Proefpersonen die het onderzoeksgeneesmiddel niet innamen bij het bezoek van dag 56, inclusief proefpersonen waarbij het onderbreken van het onderzoeksgeneesmiddel dient te worden gecontinueerd of te worden geïnitieerd op dag 1 van studie 105, moeten goedkeuring van Vertex hebben om in aanmerking te komen voor opname/randomisatie in de behandelingscohorten van Deel B

- Kiezen voor opname in de behandelingscohorten van Deel B

3. Bereid zijn om een stabiel CF-medicatieregime vol te houden tot het einde van het onderzoek (alleen voor behandelingscohorten van Deel A en Deel B).

4. In staat zijn om de protocolvereisten, -beperkingen en -instructies te begrijpen en na te leven, en een hoge kans hebben om het onderzoek af te ronden zoals gepland, volgens de inschatting van de onderzoeker en Vertex, gedeeltelijk gebaseerd op de naleving in het kader van onderzoek 103, onderzoek 104, en cohorten 4 van onderzoek 102.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen die voldoen aan een van de volgende exclusiecriteria komen NIET in aanmerking voor opname in dit onderzoek.

1. Een comorbiditeit of laboratoriumanomalie die volgens de onderzoeker de resultaten van het onderzoek kan verstoren of die een bijkomend risico kan betekenen bij het toedienen van het onderzoeksgeneesmiddel aan de proefpersoon (bv. cirrose met portale hypertensie).

2. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een negatieve urine uitslag op een zwangerschapstest hebben tijdens het bezoek op dag 1 (opname/randomisatie) en voordat de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel wordt ontvangen (Sectie 12.7.2).

3. Seksueel actieve proefpersonen met voortplantingspotentieel die zich niet wensen te houden aan de anticonceptievereisten beschreven in sectie 12.7.7. van het protocol.

4. Voorgeschiedenis van geneesmiddelintolerantie in het vorige onderzoek die volgens de onderzoeker of Vertex een bijkomend risico voor de proefpersoon zou betekenen.

Voorbeelden van proefpersonen die niet in aanmerking komen voor opname in de behandelingsarmen zijn onder andere:

- Proefpersonen met een voorgeschiedenis van allergie of hypersensitiviteit voor het

onderzoeksgeneesmiddel

- Abnormale leverfunctietest (LFT) tijdens de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel in het vorige onderzoek (onderzoek 103, onderzoek 104, of cohorte 4 van onderzoek 102) waarvoor geen duidelijke oorzaak kon worden geïdentificeerd. Andere ernstige of levensbedreigende reacties op het onderzoeksgeneesmiddel in het vorige onderzoek
- 5. Voorgeschiedenis van slecht naleven van het nemen van het onderzoeksgeneesmiddel en/of het volgen van de procedures in het vorige onderzoek zoals beoordeeld door de onderzoeker.
- 6. Deelname aan een onderzoek naar een experimenteel geneesmiddel (inclusief onderzoeken naar lumacaftor en/of ivacaftor). N.B. Deelname aan een non-interventioneel onderzoek (inclusief observationele onderzoeken) en studies waarbij bloedafname nodig is zonder het toegedient krijgen van onderzoeksgeneesmiddel is toegestaan.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-03-2014
Aantal proefpersonen:	28
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Kalydeco
Generieke naam:	Ivacaftor
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam: Lumacaftor
Generieke naam: Lumacaftor

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2014
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2013-000604-41-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01931839
CCMO	NL45864.018.13