

Het effect van een behandeling met Ivacaftor bij CF patienten met een klasse III mutatie.

Gepubliceerd: 25-11-2014 Laatst bijgewerkt: 15-05-2024

Primaire doelstelling: Objectief onderzoeken van het effect van een behandeling met Ivacaftor, bij CF patienten met verschillende mutaties geassocieerd met CFTR restfunctie.
Secundaire doelstelling: 1. Het evalueren van de individuele correlatie...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Respiratoire aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON41740

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TICTAC II studie

Aandoening

- Respiratoire aandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Cystic Fibrosis, Taaislijmziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, NCFS

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Behandeling, CFTR activatie, Cystic Fibrosis, Ivacaftor

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het verschil tussen zweet chloride concentratie voor en na acht weken behandeling met Ivacaftor.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten: - Verschil in longfunctie (%FEV1), NO gehalte in de uitgeademde lucht en luchtwegweerstand (Rint en bodybox) voor en na de behandeling met Ivacaftor - Veranderingen in microbiom (van neus, keel en in het sputum) voor (tot één jaar) en na de behandeling met Ivacaftor - Verschil in BMI voor en na de behandeling met Ivacaftor; - Verschil in kwaliteit van leven (gemeten met de CFQ vragenlijst) voor en na behandeling met Ivacaftor; - Bepalen van galzouten in plasma en ontlasting voor en nabehandeling met Ivacaftor; - Meten van elastase in de ontlasting voor en na behandeling met Ivacaftor; - Metingen van CFTR functie in bloed (in PBMC's en Monocyten) voor en na de behandeling met Ivacaftor - Correlatie tussen individuele Ivacaftor geïnduceerde CFTR functie in vitro (in de organoids) en het in vivo effect (Longfunctie en zweettest); - Het CFTR stimulerend vermogen van bloed van de patiënten (met daarin een concentratie van Ivacaftor) in het in vitro model (op autologe organoiden).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het cystic fibrosis trans membraan conductance regulator (CFTR)-eiwit, een chloride en bicarbonaat kanaal gecodeerd door het CF-gen, is essentieel voor vocht en elektrolyten homeostase in de epitheliale oppervlakken van vele organen zoals de longen, darmen en zweetklieren. Meer dan 1900 CFTR mutaties zijn geïdentificeerd waardoor verminderde eiwitproductie (klasse I), een foute vouwing (klasse II), kanaal gating (klasse III), verminderde geleidbaarheid (klasse IV) of verminderde synthese (klasse V) ontstaat. De CFTR potentiator Ivacaftor zal waarschijnlijk begin 2015 worden goedgekeurd als onderdeel van de behandeling van CF-patiënten met verschillende mutaties geassocieerd met CFTR restfunctie. De introductie van dit geneesmiddel in de klinische behandeling van deze patiënten wordt kort na deze goedkeuring te verwacht. De geschatte kosten van deze behandeling zijn $\approx$ 200,000 per patiënt per jaar.

Momenteel gebruiken verschillende CF-patiënten met een klasse III gating mutatie curcumine en genisteïne vanwege de anekdotische gerapporteerde gunstige effecten van deze voedingssupplementen. Recent hebben we, met behulp van diverse primaire cel modellen van CF-patiënten (organoids), de combinatie van curcumine en genisteïne als krachtige corrector van het CFTR-eiwit gevonden bij een klasse III gating mutatie (bijv. G551D ; S1251N). Op basis van deze bevindingen wordt momenteel de TICTAC-I studie uitgevoerd. In deze studie evalueren we het therapeutisch effect van deze voedingssupplementen. In de TICTAC-II studie zullen we objectief het therapeutisch effect van Ivacaftor bij patiënten met verschillende mutaties geassocieerd met CFTR restfunctie onderzoeken. De introductie van Ivacaftor is het ideale moment om dit therapeutische effect objectief te onderzoeken omdat we een vóór en na meting kunnen doen zonder dat we de behandeling van een patiënt hoeven aan te passen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: Objectief onderzoeken van het effect van een behandeling met Ivacaftor, bij CF patienten met verschillende mutaties geassocieerd met CFTR restfunctie. Secundaire doelstelling: 1. Het evalueren van de individuele correlatie tussen Ivacaftor geïnduceerde CFTR functie in vitro (metingen in de organoiden) en het in vivo effect (Spirometrie, luchtwegweerstand en zweetest); 2. Het onderzoeken van de colonizatie status en het microbiom van de luchtwegen voor en na de introductie van een behandeling met Ivacaftor. 3. Beoordelen of de dosis van Ivacaftor die gebruikt wordt in de studie voldoende is om de CFTR functie te stimuleren, door in vitro (in de autologe organoiden) het CFTR stimulerend effect van het bloed van de patient (met daarin een concentratie Ivacaftor) te evalueren. Daarnaast zal ook de spiegel van Ivacaftor in het bloed worden bepaald. 4. Vergelijken van het therapeutisch effect van Ivacaftor met het therapeutisch effect van de natuurlijke voedingssupplementen curcumine en genisteïne.

Onderzoeksopzet

Inschatting van belasting en risico

Patiënten die deelnemen aan deze studie zullen twee keer naar het ziekenhuis komen voor de studiebezoeken. Tijdens elk bezoek zullen de volgende onderzoeken worden gedaan: Kwaliteit van leven vragenlijst, een kort anamnesegegesprek, lichamelijk onderzoek, zweetest (SCC), longfunctie (%FEV1), NO meting en de luchtwegweerstand (Rint en bodybox). Tevens worden patiënten gevraagd bij ieder bezoek ontlasting mee te nemen, zal er bloed worden geprikt, zullen er swabs van neus en keel worden afgenomen en zullen patiënten gevraagd worden om sputum in te leveren. Tot slot worden patiënten gevraagd om thuis een keer per week een FEV1 meting te doen met een handzame FEV1 meter en om een dagboekje in te vullen over het gebruik van Ivacaftor.

Aan het begin van de studie zal Ivacaftor in Nederland een reguliere behandeling zijn voor CF-patiënten met verschillende mutaties geassocieerd met CFTR restfunctie. In dit onderzoek zullen we de therapeutische effecten van deze reguliere behandeling meten op het moment van de introductie van Ivacaftor. De introductie van Ivacaftor is het ideale moment om dit therapeutische effect te meten omdat we een vóór en na meting kunnen doen zonder dat we de behandeling van een patiënt hoeven aan te passen. Een aantal van de CF-patiënten met een klasse III gating mutatie gebruikt al Ivacaftor als onderdeel van een compassionate use programma en deze patiënten melden een duidelijke vermindering van hun CF symptomen.

Als onze hypothese wordt bevestigd en een combinatie van curcumin en genistein blijkt het CFTR-eiwit bij de geselecteerde patiënten in vergelijkbare mate met Ivacaftor te stimuleren, dan is dit een groot voordeel. Niet alleen voor de patiënt maar ook voor de samenleving vanwege de aanzienlijk lagere kosten van curcumin en genistein in vergelijking met Ivacaftor ($\approx$ 500 per jaar per patiënt versus $\approx$ 200,000 per jaar per patiënt). Wanneer deze studie tevens onze hypothese bevestigd dat met behulp van organoïden de klinische respons op medicijnen kan worden voorspeld, dan is dat een groot voordeel niet alleen voor de individuele patiënt, maar ook voor de hele CF-populatie. Met het gebruik van organoïden kunnen dan optimale behandelingsstrategieën gegenereerd worden voor individuen op basis van (combinaties van) de huidige en toekomstige geneesmiddelen met slechts beperkt ongemak voor de patiënt.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3584 EA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3584 EA
NL

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)

- CFTR genotype geassocieerd met CFTR restfunctie;
- Een **organoïde beschikbaar;
- Start van behandeling met Ivacaftor;
- Mannelijke en vrouwelijke patiënten van 6 jaar of ouder op de datum van informed consent;
- Getekend informed consent formulier (IC) of indien van toepassing toezegging.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gebruik van curcumin of genistein aan het begin van de studie of in de twee weken ervoor;

- Niet kunnen opvolgen van instructies van de onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-05-2015
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	14-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 26309

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL50276.041.14
OMON	NL-OMON26309

Resultaten

Einddatum onderzoek: 28-08-2015

Totaal aantal deelnemers: 16