

een fase 1, gerandomiseerd, dubbel blind, placebogecontroleerde onderzoek met enkelvoudig en meervoudig oplopende doseringen ter evaluatie van de veiligheid en farmacokinetiek van VX-440 alleen en in combinatie met VX-661/Ivacaftor, en de biologische beschikbaarheid en voedsелеffect van VX-440 in gezonde volwassen vrijwilligers.

Gepubliceerd: 20-10-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Het doel van Deel A van het onderzoek is na te gaan hoe veilig het onderzoeksmiddel is en hoe goed het onderzoeksmiddel wordt verdragen. Ook zal worden onderzocht hoe snel en in hoeverre het onderzoeksmiddel in het lichaam wordt opgenomen en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Respiratoire aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43882

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een onderzoek naar de veiligheid en PK van VX-440 in gezonde vrijwilligers

Aandoening

- Respiratoire aandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

taaislijmziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vertex Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Taaislijmziekte, VX-440

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel A

Evalueren van veiligheid en verdraagbaarheid van enkelvoudige oplopende

doseringen van VX 440 in gezonden

mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers.

Deel B

Evalueren van veiligheid en verdraagbaarheid van meervoudige oplopende

doseringen van VX 440 gedurende 14 dagen

in gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers.

Deel C

Evalueren van veiligheid en verdraagbaarheid van meervoudige oplopende

doseringen van VX 440 toegediend in

combinatie met VX 661 / ivacaftor (drievoudige combinatie) gedurende 13 dagen

in gezonde mannelijke en vrouwelijke
vrijwilligers.

Deel D

Evalueren van de absolute biologische beschikbaarheid van oraal toegediend VX
440 en de klaring van VX 440
intraveneus toegediend in de vorm van deuterium gelabeld (isotoop) in gezonde
mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers.

Secundaire uitkomstmaten

Deel A

Evalueren van de PK van VX 440 na toediening van enkelvoudige oplopende orale
doseringen van VX 440 in gezonde
mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers.

Evalueren van de relative biologische beschikbaarheid van een tablet
formulering van VX 440 in verhouding tot formulering
in de vorm van een drankje in gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers.

Evalueren van het effect van voedsel op de PK van VX 440 wanneer de tablet
formulering is toegediend met voedsel (dwz
een standaard maaltijd) in verhouding tot toediening in nuchtere staat in
gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers.

Deel B

Evalueren van de PK van VX 440 na meervoudig oplopende doseringen toegediend
gedurende 14 dagen in gezonde
mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers.

Deel C

Evalueren van de PK van VX 440 na meervoudig oplopende doseringen van VX 440 in combinatie van VX 661 en

ivacafter toegediend gedurende 13 dagen in gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers.

Evalueren van de PK van ivacaftor en metabolieten (M1 ivacaftor en M6

ivacaftor) en VX 661 en metabolieten (M1 661 en

M2 661) na enkelvoudige doseringen en meervoudige orale doseringen in

combinatie met VX 440 (drievoudige

combinatie) gedurende 13 dagen in gezonde mannelijke en vrouwelijke

vrijwilligers.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

VX-440 is een nieuw onderzoeksmiddel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van taaislijmziekte, ook wel cystische fibrose (CF) genoemd. CF is een erfelijke aandoening en zorgt ervoor dat het lichaam abnormaal taai slijm produceert. Dit taaie slijm tast de orgaanfunctie aan van onder andere de longen, de alvleesklier en de lever.

In het menselijk lichaam speelt de *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR; dit is een eiwit dat aanwezig is in de celmembraan) een belangrijke rol in het transport van zout en water in en uit cellen. Bij CF werkt dit eiwit niet goed of wordt het onvoldoende aangemaakt. Als gevolg daarvan is het transport van zout en water in en uit cellen verstoord en wordt het slijm abnormaal taai. Van VX-440 wordt verwacht dat het de werking van CFTR verbetert door de manier van vouwing in de eiwitstructuur aan te passen. VX-440 is niet geregistreerd als geneesmiddel en is nog

niet eerder aan mensen toegediend.

Doel van het onderzoek

Het doel van Deel A van het onderzoek is na te gaan hoe veilig het onderzoeksmiddel is en hoe goed het onderzoeksmiddel wordt verdragen. Ook zal worden onderzocht hoe snel en in hoeverre het onderzoeksmiddel in het lichaam wordt opgenomen en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd). Daarnaast zal worden onderzocht de veiligheid en de farmacokinetiek van VX-440 vergeleken tussen twee verschillende orale bereidingen van VX-440 (drankje en tablet). Ook zal tijdens dit deel van het onderzoek het effect van de inname van de tablet met voedsel worden onderzocht.

Het doel van Deel B van het onderzoek is na te gaan hoe veilig het onderzoeksmiddel is en hoe goed het onderzoeksmiddel wordt na meervoudige doseringen verdragen. Ook zal worden onderzocht hoe snel en in hoeverre het onderzoeksmiddel in het lichaam wordt opgenomen en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd). Daarnaast zal worden onderzocht wat de effecten zijn van VX-440 op de longfunctie en de hoeveelheid chloor in transpiratievocht (dit wordt ook wel farmacodynamiek genoemd).

Het doel van Deel C van het onderzoek is na te gaan hoe veilig het onderzoeksmiddel is en hoe goed het onderzoeksmiddel VX-440 wordt verdragen wanneer het wordt toegediend in combinatie met VX 661 en ivacaftor. Ook zal worden onderzocht hoe snel en in hoeverre deze middelen (VX 440, VX-661 en ivacaftor) in het lichaam worden opgenomen en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd). Daarnaast zal worden onderzocht wat de effecten zijn van VX-440, VX 661 en ivacaftor op de longfunctie en de hoeveelheid chloor in transpiratievocht (dit wordt ook wel farmacodynamiek genoemd).

Het doel van Deel D van het onderzoek is na te gaan hoe veilig het onderzoeksmiddel is en in hoeverre VX-440 door het lichaam wordt opgenomen, getransporteerd, omgezet en uitgescheiden (dit wordt ook wel farmacokinetiek genoemd). Het onderzoeksmiddel dat u krijgt toegediend is gemerkt met deuterium, een stabiel isotoop, en een niet radioactieve vorm van waterstof welke als tracer bij onderzoek in mensen wordt gebruikt. Zodoende is het mogelijk om het middel te volgen in bloed, urine en ontlasting. Daarnaast zal ook VX-440 zonder deuterium worden toegediend.

Onderzoeksopzet

Deel A:

Voor alle groepen, behalve één, zal het onderzoek bestaan uit 1 periode waarin u gedurende 6 dagen (5 nachten) in het klinisch onderzoekscentrum in Zuidlaren zult verblijven. Eén groep wordt uitgekozen om aansluitend nog een tweede periode van 10 dagen (9 nachten) in het klinisch onderzoekscentrum te verblijven. Dit betekent dat deze groep in totaal gedurende 16 dagen (15 nachten) in het klinisch onderzoekscentrum zal verblijven.

Alleen in Groep 1 worden in eerste instantie twee vrijwilligers gedoseerd; één zal VX-440 krijgen en één placebo. Na de toediening wordt de veiligheid en verdraagbaarheid van VX-440 in deze vrijwilligers zorgvuldig onderzocht. Als er binnen 24 uur na toediening geen problemen zijn met de veiligheid en verdraagbaarheid, zullen de overgebleven zes vrijwilligers gedoseerd worden (vijf zullen VX-440 ontvangen en één placebo).

In alle groepen krijgen de vrijwilligers op Dag 1 van het onderzoek VX-440 of placebo als een drankje 30 minuten na het begin van een ontbijt toegediend, gevolgd door 240 milliliter (kraan)water. U krijgt een gestandaardiseerd ontbijt, welke binnen 20-25 minuten moet zijn opgegeten. Het complete ontbijt moet worden opgegeten. U mag gedurende ten minste 8 uur voorafgaand aan het ontbijt niets eten of drinken (behalve water).

De vrijwilligers in de groep die voor een tweede periode in het klinisch onderzoekscentrum blijven krijgen het onderzoeksmiddel éénmaal op Dag 1 van Periode 2 zonder een gestandaardiseerd ontbijt en éénmaal op Dag 6 van Periode 2 met een gestandaardiseerd ontbijt. Het onderzoeksmiddel zal in de vorm van een tablet worden toegediend gevolgd door 240 milliliter (kraan)water. Op Dag 1 mag u gedurende ten minste 8 uur voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksmiddel niets eten en drinken (behalve water). Op Dag 1 is het drinken van water niet toegestaan vanaf 1 uur voorafgaand aan tot 1 uur na afloop van toediening van het onderzoeksmiddel. Op Dag 6 krijgt u een gestandaardiseerd ontbijt dat binnen 20-25 minuten opgegeten moet zijn. Het ontbijt moet in zijn geheel opgegeten worden. U mag gedurende ten minste 8 uur voorafgaand aan het ontbijt niets eten of drinken (behalve water).

Voor alle groepen geldt dat u (ook) gedurende 4 uur na de toediening van het onderzoeksmiddel nuchter moet blijven; dan krijgt u een lunch. Tijdens het vasten mag u vanaf 1 uur na toediening van het onderzoeksmiddel wel water drinken.

Na inname van het onderzoeksmiddel zullen uw handen en mond geïnspecteerd worden door een van de onderzoekers.

Deel B:

Het eigenlijke onderzoek bestaat uit 1 periode waarin u gedurende 19 dagen (18

nachten) in het klinisch

onderzoekscentrum in Zuidlaren zult verblijven. Van Dag 1 tot en met Dag 14 krijgt u eenmaal of tweemaal per dag VX-

440 of placebo toegediend als een drankje of als een tablet. Een placebo is een drankje of een tablet zonder de werkzame stof.

De eerste groepen krijgen VX-440 of placebo toegediend in de vorm van een drankje. Pas wanneer de resultaten van de

laatste groep van Deel A kan worden gestart met het toedienen in tablet vorm.

Tijdens het onderzoek krijgt u VX-440 of placebo 30 minuten na het begin van een gestandaardiseerde maaltijd in de

vorm van een drankje of een tablet gevolgd door 240 milliliter (kraan)water. De maaltijd dient u binnen 20-25 minuten op

te eten. De complete maaltijd moet worden opgegeten. Indien het

onderzoeksmiddel eenmaal daags wordt toegediend

dan bestaat de standaard maaltijd uit een ontbijt. Indien het onderzoeksmiddel tweemaal daags wordt toegediend dan

bestaan de standaard maaltijden uit een ontbijt en een warme maaltijd.

U mag op Dag 1 en Dag 14 gedurende ten minste 8 uur voorafgaand aan het ontbijt niets eten of drinken (behalve water).

Op Dag 1 en Dag 14 mag u ook gedurende 4 uur na de toediening van het onderzoeksmiddel niets eten of drinken.

Daarna krijgt u een lunch. Tijdens het vasten mag u vanaf 1 uur na toediening van het onderzoeksmiddel wel water drinken.

Deel C:

Het eigenlijke onderzoek bestaat uit 1 periode waarin u gedurende 19 dagen (18 nachten) in het klinisch onderzoekscentrum in Zuidlaren zult verblijven.

Tijdens het onderzoek krijgt u VX-440, VX-661, ivacaftor of placebo 30 minuten na het begin van een maaltijd in de vorm

van een drankje of een tablet gevolgd door 240 milliliter (kraan)water. Op alle dagen dat u het onderzoeksmiddel krijgt

toegediend krijgt een gestandaardiseerde maaltijd. De maaltijd dient u binnen 20-25 minuten op te eten. De complete maaltijd moet worden opgegeten.

Indien het onderzoeksmiddel eenmaal daags wordt toegediend dan bestaat de standaard maaltijd uit een ontbijt. Indien

het onderzoeksmiddel tweemaal daags wordt toegediend dan bestaan de standaard maaltijden uit een ontbijt en een warme maaltijd.

U mag op Dag 1, Dag 2 en Dag 14 gedurende ten minste 8 uur voorafgaand aan het ontbijt niets eten of drinken (behalve water).

In de ochtend op Dag 1, Dag 2 en Dag 14 zult u gedurende 4 uur na de toediening van het onderzoeksmiddel nuchter

blijven. Daarna krijgt u een lunch. Tijdens het vasten mag u vanaf 1 uur na toediening van het onderzoeksmiddel wel water drinken.

Deel D:

Het eigenlijke onderzoek bestaat uit 1 periode waarin u gedurende 11 dagen (10 nachten) in het klinisch

onderzoekscentrum in Zuidlaren zult verblijven.

Op basis van resultaten uit Deel A van dit onderzoek, krijgt u VX-440 na vasten of na het eten van een maaltijd. Het

ongelabelde onderzoeksmiddel krijgt u toegediend als een tablet of drankje gevolgd door 240 milliliter (kraan)water. Het

met deuterium gemerkte VX-440 krijgt u toegediend via een injectie in een ader.

Indien u VX-440 nuchter krijgt toegediend, dan mag u op Dag 1 en Dag 6 voor ten minste 8 uur voor toediening van het

onderzoeksmiddel niet eten of drinken (behalve water). Tot 1 uur voor toediening van het onderzoeksmiddel mag u wel

water drinken.

Indien u VX-440 krijgt toegediend na een maaltijd, dan krijgt u op dag 1 en Dag 6 een gestandaardiseerd ontbijt. De

maaltijd dient u binnen 20-25 minuten op te eten. De complete maaltijd moet worden opgegeten. U mag ten minste 8 uur

voorafgaand aan het ontbijt niets eten of drinken (behalve water). Tot 1 uur voor toediening van het onderzoeksmiddel

mag u wel water drinken.

Op Dag 1 en Dag 6 mag u gedurende 4 uur na de toediening van het onderzoeksmiddel niets eten of drinken. Daarna

krijgt u een lunch. Tijdens het vasten mag u vanaf 1 uur na toediening van het onderzoeksmiddel wel water drinken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel A: In alle groepen krijgt u op Dag 1 een éénmalige dosis van VX-440 of placebo in de vorm van een drankje via de mond toegediend. Een placebo is een drankje of een tablet zonder de werkzame stof. De groep die geselecteerd wordt om voor een tweede periode te blijven, krijgt op Dag 1 en Dag 6 van Periode 2 een tablet met VX-440. Of u VX-440 of placebo krijgt wordt door loting bepaald. Per groep krijgen zes vrijwilligers VX-440 en twee vrijwilligers placebo toegediend. Zowel u als de verantwoordelijke arts weten niet of VX-440 of placebo wordt toegediend; dit noemen wij >het onderzoek is geblindeerd>. In het klinisch onderzoekscentrum is wel informatie over de toediening van het onderzoeksmiddel aanwezig, in verzegelde enveloppen, die kunnen worden geopend in geval van nood. Alleen de startdosering van Deel A, groep 1 is vast gesteld. Dit is 50 mg. De overige doseringen zullen worden vastgesteld op basis van de verkregen resultaten uit de voorgaande groepen. Dit geldt voor alle delen van het onderzoek. Deel B: Van Dag 1 tot en met Dag 14 krijgt u eenmaal of tweemaal per dag VX-440 of placebo toegediend als een drankje of als een tablet. Een placebo is een drankje of een tablet zonder de werkzame stof. Of u VX-440 of placebo krijgt wordt door loting bepaald. Per groep krijgen zes vrijwilligers VX-440 en twee

vrijwilligers placebo toegediend. Zowel u als de verantwoordelijke arts weten niet of VX-440 of placebo wordt toegediend; dit noemen wij >het onderzoek is geblindeerd>. In het klinisch onderzoekscentrum is wel informatie over de toediening van het onderzoeksmiddel aanwezig, in verzegelde enveloppen, die kunnen worden geopend in geval van nood. De eerste groepen krijgen VX-440 of placebo toegediend in de vorm van een drankje. Pas wanneer de resultaten van de laatste groep van Deel A bekend zijn kan worden gestart met het toedienen in tablet vorm. Deel C: Tijdens het onderzoek krijgt u ofwel een gecombineerde behandeling (met VX-661, ivacaftor en VX-440), of een behandeling met alleen gelijkende placebo>s. De gecombineerde behandeling start in de ochtend op Dag 1 met 1 tablet die een combinatie van VX-661 en ivacaftor bevat, gevolgd door 1 tablet met alleen ivacaftor in de avond. Vanaf Dag 2 t/m Dag 14 wordt deze gecombineerde behandeling voortgezet en verder uitgebreid met één of tweemaal daagse doseringen met VX-440. De dosering, frequentie (één of tweemaal daags), en bereiding (een tablet of drankje) zal worden bepaald op basis van de resultaten uit Deel A en Deel B van dit onderzoek. Of u VX-440 in combinatie met VX-661 en ivacaftor of gelijkende placebo>s (dit betekent zowel een placebo voor VX-440, als voor VX 661 en ivacaftor) krijgt wordt door loting bepaald. Per groep krijgen 6 vrijwilligers VX-440 in combinatie met VX-661 en ivacaftor en 2 vrijwilligers gelijkende placebo>s toegediend. Zowel u als de verantwoordelijke arts weten niet of VX-440, VX-661 en ivacaftor of driemaal placebo wordt toegediend; dit noemen wij >het onderzoek is geblindeerd>. In het klinisch onderzoekscentrum is wel informatie over de toediening van het onderzoeksmiddel aanwezig, in verzegelde enveloppen, die kunnen worden geopend in geval van nood. Deel D: Op zowel Dag 1 als Dag 6 krijgt eenmaal een dosis VX-440 zonder deuterium toegediend. Afhankelijk van de resultaten uit Deel A van het onderzoek, wordt VX-440 als een tablet of als een drankje toegediend. Na 10 minuten krijgt u op zowel Dag 1 als Dag 6 het met deuterium gemerkte VX-440 toegediend via een injectie in een ader (dit zal via een canule gaan). Afhankelijk van de resultaten van Deel A, zal VX-440 of na een vasten periode van 8 uur of na het opeten van een maaltijd worden toegediend.

Inschatting van belasting en risico

Procedures: pijn, lichte bloedingen, blauwe plekken, mogelijk een infectie

Omdat VX-440 in dit onderzoek voor het eerst aan mensen zal worden toegediend, zijn er op dit moment nog geen bijwerkingen van VX-440 bij mensen bekend. Op het moment van dit amendement op het "Informatie en toestemmingsformulier", zijn in Deel A van dit onderzoek éénmalige doseringen tot 200 mg VX 440 toegediend aan gezonde vrijwilligers (tot en met Cohort A3). VX 440 werd over het algemeen goed verdragen zonder zorgen over de veiligheid. Echter was er in een onderzoek met een vergelijkbaar middel één geval van hemolyse (een aandoening waarbij rode bloedcellen spontaan worden afgebroken) die bij één vrijwilliger heeft geleid tot een milde anemie (minder rode bloedcellen dan normaal) en mogelijk een mildere hemolyse in een tweede vrijwilliger. Deze vrijwilligers bleken een genetische afwijking te hebben, glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) enzym deficiëntie. Vrijwilligers met deze afwijking lopen mogelijk risico op acute hemolyse met kleine kans op nierschade als VX 440 wordt toegediend. Om te voorkomen dat vrijwilligers met deze afwijking aan het huidige onderzoek deelnemen, zal er tijdens de voorkeuring een extra bloedtest

voor G6PD deficiëntie worden gedaan.

Contactpersonen

Publiek

Vertex Pharmaceuticals

Northern Avenue 50
Boston 02210
US

Wetenschappelijk

Vertex Pharmaceuticals

Northern Avenue 50
Boston 02210
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)

gezonde man of vrouw
18-55 jaar, incl.
BMI 18.0 - 31.0, en een lichaamsgewicht >50 kg

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Lijidend aan hepatitis B, hepatitis C, kanker of HIV/AIDS. Indien gedurende de 60 dagen voorafgaand aan de start van dit onderzoek aan een ander geneesmiddelenonderzoek is deelgenomen. Indien gedurende de 60 dagen voor start van dit onderzoek bloed is gegeven. Indien gedurende de 10 maanden voor de start van dit onderzoek meer dan 1.5 liter bloed is gegeven

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-11-2015
Aantal proefpersonen:	120
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Kalydeco®
Generieke naam:	Ivacaftor
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-10-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-11-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-12-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-02-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-02-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-04-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-05-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	04-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2015-003085-80-NL
CCMO	NL55317.056.15