

Een fase 2- , gerandomiseerd, dubbelblind, gecontroleerd onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van VX 440-combinatietherapie bij patiënten van 12 jaar en ouder met cystische fibrose

Gepubliceerd: 02-11-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Primaire doelstellingen • Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van VX-440 in dubbele en driedubbele combinatie met tezacaftor (TEZ) en ivacaftor (IVA) • Het beoordelen van de werkzaamheid van VX-440 in dubbele en driedubbele combinatie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45508

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

VX15-440-101 / ELEVATE CF

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten

Synoniemen aandoening

fibrocystische ziekte van de pancreas / monogene ziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vertex Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Combinatietherapie, Cystic Fibrosis, Dubbelblinde studie, Fase 2

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten

- Het beoordelen van veiligheid en verdraagbaarheid op basis van ongewenste voorvallen (AE*s), klinische laboratoriumwaarden, standaardelektrocardiogrammen met 12 afleidingen (ecg*s), vitale functies en pulsoximetrie
- Absolute verandering in het percentage voorspeld geforceerd uitademingsvolume in 1 seconde (ppFEV1) ten opzichte van de aanvangswaarden tot en met dag 29 (deel 1 en 2) en tot en met week 12 (deel 4)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Absolute verandering in zweetchlorideconcentraties ten opzichte van de aanvangswaarden tot en met dag 29 (deel 1 en 2) en tot en met week 12 (deel 4)
- Relatieve verandering in ppFEV1 ten opzichte van de aanvangswaarden tot en met dag 29 (deel 1 en 2) en tot en met week 12 (deel 4)
- Aantal pulmonale exacerbaties tot en met week 12 (deel 4)
- Tijd tot eerste pulmonale exacerbatie tot en met week 12 (deel 4)
- Absolute verandering in BMI (body mass index) ten opzichte van de aanvangswaarden in week 12 (deel 4)

- Absolute verandering in BMI z-score ten opzichte van de aanvangswaarden in week 12 (deel 4)
- Absolute verandering in gewicht ten opzichte van de aanvangswaarden in week 12 (deel 4)
- Absolute verandering van de score op ademhalingsgebied in de herziene vragenlijst cystische fibrose (CFQ-R) ten opzichte van de aanvangswaarden op dag 29 (deel 1 en 2) en in week 12 (deel 4)
- PK-parameters van VX-440, TEZ, M1-TEZ, IVA en M1-IVA

Andere eindpunten

- Absolute verandering van de scores op ander dan ademhalingsgebied in de herziene vragenlijst (CFQ-R) ten opzichte van de aanvangswaarden op dag 29 (deel 1 en 2) en in week 12 (deel 4)
- Absolute verandering van de ontstekingsmediatoren ten opzichte van de aanvangswaarden in week 12 (deel 4)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cystische fibrose (CF) treft wereldwijd meer dan 70.000 kinderen en volwassenen en is de meest voorkomende fatale genetische ziekte bij mensen van Europese afkomst. CF valt vanwege de prevalentie ervan onder de weesziekten. CF wordt veroorzaakt door een defect in het gen dat codeert voor de *CF transmembrane conductance regulator* (CFTR), een ionkanaal dat de in- en uitstroom van chloride-ionen en andere ionen reguleert in het epitheel van verschillende weefsels, zoals de longen, de pancreas en andere gastro-intestinale organen, en zweetklieren. Een verminderde CFTR-activiteit bij mensen met CF leidt vanaf de geboorte tot een multisysteemaandoening. Ondanks de vooruitgang in de behandeling van CF met antibiotica en mucolytica bedraagt de mediane voorspelde

levensverwachting voor iemand met CF ongeveer 40 jaar. Voor CF zijn effectievere behandelingen nodig.

Om deze medische behoefte in te vullen, ontwikkelt Vertex Pharmaceuticals Incorporated behandelingsregimes met CFTR-modulatoren om de onderliggende oorzaak van CF aan te pakken: het defecte CFTR-eiwit. Er zijn twee soorten CFTR-modulatoren ontwikkeld: potentiators, die de *channel-gating*-activiteit van het CFTR-eiwit verhogen, en correctoren, die de hoeveelheid CFTR op het celoppervlak verhogen. Omdat potentiators de activiteit van CFTR-eiwit dat wordt afgegeven op het celoppervlak door correctoren kunnen vergroten, zijn CFTR-potentiators en -correctoren complementaire therapeutische benaderingen. Ivacaftor (IVA, Kalydeco®), de eerste CFTR-modulator die door Vertex werd ontwikkeld, is een oraal toegediende CFTR-potentiator die de *channel open probability* van CFTR-eiwit versterkt om het chloridetransport te verbeteren. Kalydeco is wereldwijd geïndiceerd voor de behandeling van CF bij patiënten vanaf 2 jaar die de G551D-mutatie en bepaalde andere *gating*-mutaties hebben, en de R117H-mutatie in het CFTR-gen in bepaalde gebieden.

Lumacaftor (LUM, VX-809) en tezacaftor (TEZ, VX-661) zijn oraal toegediende eerstegeneratie-CFTR-correctoren die zijn ontwikkeld door Vertex en die rechtstreeks inwerken op CFTR om de cellulaire verwerking en het cellulaire transport ervan te verbeteren, waardoor de hoeveelheid functioneel F508del CFTR-eiwit op het celoppervlak toeneemt. F508del, de meest voorkomende mutatie bij mensen met CF, wordt aangetroffen bij ongeveer 83% van de CF-patiënten van Europese afkomst en heeft een verminderde hoeveelheid CFTR-eiwit op het celoppervlak tot gevolg. Orkambi* (LUM/IVA-combinatietherapie) is goedgekeurd in de VS, de EU, Canada en Australië voor patiënten van 12 jaar en ouder die homozygoot zijn voor F508del. Er lopen fase 3-onderzoeken naar TEZ/IVA-combinatietherapie in populaties die homozygoot of heterozygoot zijn voor F508del.

VX-440 is een tweedegeneratie-CFTR-corrector die inwerkt via een andere plaats van het CFTR-eiwit dan LUM en TEZ. In vitro verbetert VX-440 de verwerking en het transport van F508del-CFTR, waardoor de hoeveelheid functioneel F508del-CFTR-eiwit op het celoppervlak toeneemt. VX-440 is in vitro onderzocht in combinatie met de eerstegeneratie-corrector TEZ. In overeenstemming met de verschillende werkingsmechanismen zijn de effecten van VX-440 en TEZ additief. IVA versterkt de activiteit van het CFTR-eiwit dat aan het celoppervlak wordt afgeleverd door VX-440 alleen of in combinatie met TEZ. In humane bronchiale epitheel (HBE) -cellen afkomstig van CF-patiënten die homozygoot zijn voor F508del, verhoogde de tripelcombinatie (TC) van VX-440, TEZ en IVA het CFTR-gemedieerde chloridetransport meer dan de duocombinaties (VX-440 en TEZ; VX-440 en IVA; TEZ en IVA) of monotherapie (VX-440, TEZ, IVA). Deze gegevens, evenals het niet-klinische farmacokinetische (PK) profiel en het veiligheidsprofiel, onderbouwen de ontwikkeling van VX-440 in combinatie met andere CFTR-modulatoren voor de behandeling van CF.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

4 - Een fase 2- , gerandomiseerd, dubbelblind, gecontroleerd onderzoek naar de veili ... 23-06-2025

- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van VX-440 in dubbele en driedubbele combinatie met tezacaftor (TEZ) en ivacaftor (IVA)
- Het beoordelen van de werkzaamheid van VX-440 in dubbele en driedubbele combinatie met TEZ en IVA

Secundaire doelstellingen

Het beoordelen van het farmacodynamische (PD) effect van VX-440 in dubbele en driedubbele combinatie met TEZ en IVA op zweetchlorideconcentraties

- zoutconcentraties in het zweet
- Het beoordelen van de farmacokinetiek (PK) van VX-440 bij toediening in dubbele en driedubbele combinatie met TEZ en IVA
- Het beoordelen van de PK van TEZ, IVA en de metabolieten hiervan bij toediening met VX-440

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 2, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo- en TEZ/IVA-gecontroleerd, multicenter onderzoek met parallelle groepen. De behandelingsgroepen en de doses van VX 440, TEZ en IVA, die geëvalueerd moeten worden, staan in de tabel hieronder.

Deel 1 zal bestaan uit 2 cohorten: cohort 1A en cohort 1B. De start van de dosering van cohort 1A wordt gevolgd door die van cohort 1B. Nadat alle patiënten van cohort 1A het bezoek van dag 15 hebben afgelegd, worden alle beschikbare veiligheids- en PK-gegevens geblindeerd beoordeeld door het Vertex-onderzoeksteam en de hoofdonderzoeker(s). De dosering van cohort 1B start na de geblindeerde beoordeling, indien ondersteund door de veiligheids- en PK-gegevens.

Deel 2 start na de geblindeerde beoordeling van cohort 1A, indien ondersteund door de veiligheids- en PK-gegevens.

Deel 3 wordt niet uitgevoerd.

Deel 4 begint nadat deel 1 is afgerond. Veiligheid, werkzaamheid en PK data uit deel 1 zullen ingediend worden aan de onafhankelijke ethische comités (IEC).

Screening van patiënten voor deel 4 zal niet beginnen zonder goedkeuring van de EC. Adolescenten met CF worden alleen dan in deel 4 opgenomen als de veiligheids- en werkzaamheidsgegevens van deel 1 een evaluatie bij adolescente patiënten ondersteunt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Zie sectie E4 van ABR formulier.

Inschatting van belasting en risico

Alle geneesmiddelen kunnen bijwerkingen veroorzaken. De mate waarin dit voorkomt, varieert echter. In een eerder onderzoek werden enkelvoudige doses van maximaal 1600 mg VX-440 en meervoudige doses van maximaal 600 mg VX-440 tweemaal daags gedurende 14 dagen toegediend aan gezonde vrijwilligers. In een

tweede onderzoek werden meervoudige doses van maximaal 600 mg VX-440 tweemaal daags in combinatie met 100 mg tezacaftor eenmaal daags en 300 mg ivacaftor tweemaal daags toegediend aan gezonde vrijwilligers. VX-440 alleen of in combinatie met de andere stoffen werd over het algemeen goed verdragen door de vrijwilligers.

Tijdens die onderzoeken werden de volgende bijwerkingen gemeld als mogelijk gerelateerd aan het onderzoeksgeneesmiddel: keelpijn, misselijkheid, diarree (dunne ontlasting), winderigheid/flatulentie, licht gevoel in het hoofd en hoofdpijn. De intensiteit van deze bijwerkingen werd beschouwd als gering tot matig en ze verdwenen doorgaans vanzelf ondanks voortzetting van de behandeling.

Verhoogde waarden bij bloedtests met de naam bilirubine en leverenzymen (een mogelijk verschijnsel van leverschade) zijn gezien bij sommige vrijwilligers die VX-440 of placebo kregen. De afwijkingen in de bloedtests waren gering en omkeerbaar.

Ernstige gevallen van leverschade kunnen blijvend en zelfs levensbedreigend zijn. Er zal elke 1-4 weken bloed bij u worden afgenomen om te controleren op leverschade. Als we verschijnselen van leverschade via het bloedonderzoek aantreffen, laten we de patiënt stoppen met het onderzoeksgeneesmiddel. Behalve veranderingen in bloedonderzoek zijn symptomen van leverschade niet specifiek en kunnen ze bestaan uit verlies van eetlust, maagklachten, vermoeidheid, pijn in de rechterbovenbuik, braken, donkere urine en/of geelverkleuring van de ogen of de huid. Als de patiënt een van deze symptomen heeft of iets anders ongewoons opmerkt, moet hij/zij dat zijn onderzoeksarts of vaste arts laten weten.

In een onderzoek met een vergelijkbare stof was er een voorval van hemolyse (openbarsten van rode bloedcellen in de bloedsomloop, hetgeen leidt tot bloedarmoede en bruine urine) bij één vrijwilliger en een mogelijk voorval van lichte hemolyse bij een tweede vrijwilliger. Het is gebleken dat deze vrijwilligers een genetische aandoening hadden, namelijk een tekort aan het enzym glucose-6-fosfaatdehydrogenase (G6PD). Degenen met deze aandoening kunnen risico lopen op acute hemolyse met een kleine kans op nierschade als ze VX-440 krijgen toegediend. Om deelname van personen met een G6PD-tekort aan dit onderzoek te voorkomen, wordt er bij de screening een bloedtest op een tekort aan G6PD uitgevoerd.

Tezacaftor alleen, ivacaftor alleen, en tezacaftor in combinatie met ivacaftor Tot nu toe hebben meer dan 280 proefpersonen (106 gezonde vrijwilligers en ongeveer 174 patiënten met cystische fibrose (CF)) ten minste 1 dosis tezacaftor alleen of in combinatie met ivacaftor in afgeronde of lopende klinische onderzoeken gekregen. In deze klinische onderzoeken zijn er bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten met CF geen grote veiligheidsrisico's vastgesteld die toe te schrijven zijn aan tezacaftor als monotherapie of aan tezacaftor in combinatie met ivacaftor. Over het algemeen werd tezacaftor alleen of in combinatie met ivacaftor goed verdragen.

Eén gezonde deelnemer die tezacaftor kreeg, had ook een ernstige bijwerking, namelijk rhabdomyolyse (spierletsel), enkele weken na de laatste dosis

tezacaftor. Het voorval werd geacht geen verband te houden met tezacaftor. Een lopend onderzoek evalueert de veiligheid van tezacaftor in combinatie met ivacaftor, met bijzondere aandacht voor de mogelijke effecten op de maag en darmen. Bij visuele beoordelingen van de binnenkant van de maag en darmen waren er geen nieuwe lymfevatverwijdingen te zien na 12 weken behandeling met tezacaftor in combinatie met ivacaftor. Er werden geen maag- of darmbijwerkingen vastgesteld. Beoordelingen van de veiligheidsgegevens van dit onderzoek hebben niet gewezen op nieuwe veiligheidsbevindingen of -problemen. Bovendien zijn er tot op heden meer dan 35 onderzoeken naar ivacaftor als monotherapie afgerond of nog lopend, met meer dan 400 gezonde volwassen vrijwilligers en meer dan 800 volwassen en pediatrische patiënten met CF.

Hieronder worden de bijwerkingen vermeld die het vaakst voorkwamen in onderzoeken bij patiënten met CF die tezacaftor, ivacaftor, of tezacaftor in combinatie met ivacaftor namen:

Vaak voorkomende bijwerkingen optredend bij 10% of meer van de patiënten met CF:

- Infectieuze pulmonale verslechtering van CF (tijdelijke verslechtering van de longfunctie door een infectie of ontsteking)
- Hoesten
- Hoofdpijn
- Misselijkheid
- Meer sputum
- Vermoeidheid
- Bovensteluchtweginfectie (verkoudheid)
- Orofaryngeale pijn (zere keel)
- Verstopte neus
- Nasofaryngitis (ontsteking van de neus en keelholte)
- Buikpijn
- Diarree
- Uitslag

Minder vaak voorkomende bijwerkingen optredend bij 5% tot 10% van de patiënten met CF:

- Duizeligheid (zich zwak voelen)
- Pyrexie (koorts)
- Hemoptoë (bloed ophoesten)
- Braken
- Rhonchus (een abnormaal reutelend geluid dat hoorbaar is bij onderzoek van ongezonde longen)
- Bacteriën in het sputum
- Verstopte sinussen
- Rinitis (loopneus)

Bij patiënten met CF die tezacaftor, ivacaftor, of tezacaftor en ivacaftor, of placebo kregen, vertoonden enkelen van hen verschijnselen van leverschade. In deze gevallen werd de leverschade opgemerkt door afwijkingen in de bloedtests die worden uitgevoerd als onderdeel van het onderzoek, hetgeen leidde tot stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel en herstel van de afwijkende bloedtests. Zeer ernstige gevallen van leverschade kunnen blijvend en zelfs

levensbedreigend zijn. Hoewel de gegevens geen verband tussen ivacaftor of tezacaftor en leverschade onderbouwen, kan een mogelijk verband niet worden uitgesloten.

Uit oogcontroles uitgevoerd in onderzoeken bij kinderen die ivacaftor kregen, bleek dat verscheidene patiënten vanaf de geboorte staar (vertroebeling van de ooglens) hadden, of dat ze na de geboorte staar kregen. Hoewel de gegevens geen verband tussen ivacaftor en staar onderbouwen, kan een mogelijk verband niet worden uitgesloten.

Het onderzoeksgeneesmiddel kan een zeer kleine hoeveelheid lactose, een suiker die in zuivelproducten wordt aangetroffen, bevatten. De hoeveelheid lactose in één pil komt ongeveer overeen met de hoeveelheid in één theelepel melk. Het is onwaarschijnlijk dat die hoeveelheid lactose symptomen veroorzaakt bij personen met een lactose-intolerantie.

Risico*s van wisselwerkingen tussen geneesmiddelen (geneesmiddelen die elkaar versterken of tegenwerken):

Bijna alle geneesmiddelen kunnen bijwerkingen veroorzaken. De meeste daarvan zijn licht van aard, maar sommige kunnen soms levensbedreigend worden als ze niet worden behandeld. De combinatie van het onderzoeksgeneesmiddel met andere geneesmiddelen, voedingssupplementen, natuurlijke remedies en vitaminen kan schadelijk voor de patiënt zijn. Daarom moet de patiënt gedurende het onderzoek de onderzoeksarts informeren over alle geneesmiddelen, voedingssupplementen, natuurlijke remedies en vitaminen (of veranderingen daarvan). Er bestaan bepaalde kruidengeneesmiddelen, zoals sint-janskruid, en bepaalde vruchten en vruchtensappen (zoals grapefruit, Sevilla-sinaasappelen of producten die daarvan gemaakt zijn) die de patiënt niet mag innemen, eten of drinken tijdens het onderzoek. De onderzoeksarts zal die met de patiënt bespreken.

Onbekende risico*s:

Er kunnen bijwerkingen optreden die nog niet bekend zijn. De patiënt moet de onderzoeksarts bellen als hij/zij denkt dat hij/zij een van de hierboven genoemde problemen heeft en ook bij problemen die niet op deze lijst zijn vermeld.

Risico*s voor de voortplanting:

De patiënt mag niet zwanger worden of een vrouw zwanger maken tijdens dit onderzoek, omdat het onderzoeksgeneesmiddel ernstige geboortefwijkingen kan veroorzaken bij een ongeboren baby. Vrouwen mogen geen borstvoeding geven tijdens dit onderzoek.

Alle deelnemers moeten correct gebruik maken van ten minste één voor het onderzoek goedgekeurde anticonceptiemethode. De onderzoeksarts zal de anticonceptiemethode(n) die de patiënt op dit moment gebruikt met hem/haar doornemen. Zolang vrouwen het onderzoeksgeneesmiddel nemen tijdens hun deelname mogen ze anticonceptiepillen nemen. Maar verwacht wordt dat het onderzoeksgeneesmiddel invloed heeft op de werking van de anticonceptiepil om een zwangerschap te voorkomen. Vrouwen die deelnemen, moeten daarom ten minste één aanvullende vorm van anticonceptie gebruiken.

De details van de vereisten voor anticonceptie zijn de volgende:

Mannelijke deelnemers:

- Tijdens de periode vanaf de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel tot 90 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, moeten mannen die deelnemen aan het onderzoek een mannencondoom gebruiken met alle vrouwelijke partners met wie zij seks hebben en die kinderen kunnen krijgen. Dit is om te vermijden dat een eventueel of feitelijk embryo of eventuele of feitelijke foetus wordt blootgesteld aan het onderzoeksgeneesmiddel dat zich in de zaadvloeistof bevindt.

Vrouwelijke deelnemers: ten minste 1 van de volgende methoden moet worden gebruikt:

- Continu gebruik van een spiraaltje (IUD) dat geen hormonen afgeeft en dat ten minste 90 dagen op zijn plaats zit voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, tot 90 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. IUD's die hormonen afgeven, zoals Mirena of Skyla, zijn NIET toegestaan.
- Tweezijdige afbinding van de eileiders (of een andere methode waarvan volledige blokkering van beide eileiders is vastgelegd) gedurende ten minste 6 maanden voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.
- Postmenopauzale toestand, wat wil zeggen gedurende ten minste 12 opeenvolgende maanden geen menstruatie, met een bevestigend laboratoriumonderzoek dat is uitgevoerd bij de screening.
- Gedocumenteerde verwijdering van de baarmoeder (hysterectomie) en/of verwijdering van beide eierstokken, met of zonder verwijdering van de eileiders (tweezijdige oöforectomie/salpingo-oöforectomie).
- De mannelijke partner heeft een vasectomie ondergaan ten minste 6 maanden voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, waarbij de zaadanalyse na de vasectomie aantoont dat er geen sperma aanwezig is.
- Van de mannelijke partner is vastgelegd dat hij onvruchtbaar is; bijvoorbeeld beide testes zijn verwijderd (tweezijdige orchidectomie).

Als de patiënt of zijn partner zwanger wordt tijdens het onderzoek, moet de patiënt dit onmiddellijk aan de onderzoeksarts mededelen. Als de patiënt of zijn partner zwanger wordt, moet de patiënt onmiddellijk stoppen met het onderzoeksgeneesmiddel. De onderzoeksarts zal aan de patiënt of aan zijn vrouwelijke partner toestemming vragen de zwangerschap te mogen volgen tot het einde ervan en tot de baby één jaar oud is.

Contactpersonen

Publiek

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Northern Avenue 50
Boston MA 02210-1862
US

Wetenschappelijk

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Northern Avenue 50
Boston MA 02210-1862
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)

1. De proefpersoon (of een wettelijk aangewezen en gemachtigde vertegenwoordiger van de proefpersoon) ondertekent en dateert een formulier voor geïnformeerde toestemming en, indien van toepassing, een instemmingsformulier.
2. Bereid en in staat zich te houden aan geplande bezoeken, het behandelplan, beperkingen die tijdens het onderzoek gelden, laboratoriumonderzoeken, richtlijnen met betrekking tot anticonceptie, en overige onderzoeksprocedures.
3. Proefpersonen dienen op de datum waarop zij het formulier voor geïnformeerde toestemming ondertekenen en, voor zover van toepassing, de datum waarop zij het instemmingsformulier ondertekenen, 18 jaar of ouder te zijn voor deel 1 en 2, en 12 jaar of ouder voor deel 4.
4. Lichaamsgewicht ≥ 35 kg.
5. Chloridewaarde in zweet ≥ 60 mmol/l volgens testresultaten die tijdens de screening zijn verkregen. Als de waarde niet uit de screeningstest kan worden bepaald, kan een

zweetchloridewaarde uit het medisch dossier van de proefpersoon worden gebruikt om te bepalen of deze in aanmerking komt. (Gebruik van een zweetchloridewaarde die is verkregen vóór eerdere behandeling met IVA, LUM/IVA of een experimentele CFTR modulator is toegestaan).

6. Proefpersonen dienen een in aanmerking komend CFTR-genotype te hebben zoals hieronder beschreven. Als het resultaat van het CFTR-genotype niet vóór randomisatie is ontvangen (deel 1 en 4) of vóór dag -28 (deel 2), kan een eerder laboratoriumrapport met het genotype van CFTR worden gebruikt om te bepalen of de persoon in aanmerking komt voor deelname. Opmerking: De deelname van proefpersonen die gerandomiseerd zijn en die vanwege hun genotype bij screening niet voldoen aan de criteria voor deelname aan het onderzoek, moet worden beëindigd (paragraaf 9.5).

- Deel 1 en deel 4: Heterozygoot voor F508del met een tweede CFTR-allel met daarop een MF-mutatie die waarschijnlijk niet reageert op behandeling met TEZ en/of IVA (bijlage A)
- Deel 2: Homozygoot voor F508del

7. Proefpersonen in deel 1, 2 en 4 dienen bij het screeningsbezoek een FEV1 $\geq 40\%$ en $\leq 90\%$ van de voorspelde normaalwaarde voor de leeftijd, het geslacht en de lengte van de betreffende proefpersoon te hebben (volgens de vergelijkingen van het Global Lung Function Initiative (GLI))¹³. Spirometriemetingen moeten voldoen aan de criteria van de American Thoracic Society/European Respiratory Society¹⁰ voor aanvaardbaarheid en herhaalbaarheid.

8. Stabiele CF naar het oordeel van de onderzoeker.

9. Bereid tot en met het geplande einde van de behandeling of, indien van toepassing, het follow upbezoek ten behoeve van de veiligheid een stabiel CF-medicatieschema te blijven volgen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgeschiedenis van iedere comorbiditeit die, naar het oordeel van de onderzoeker, de resultaten van het onderzoek zou kunnen beïnvloeden of een extra risico zou kunnen vormen bij de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel aan de proefpersoon.

2. Voorgeschiedenis van cirrose met portale hypertensie.

3. Risicofactoren voor torsade de pointes, waaronder, maar niet beperkt tot, een voorgeschiedenis van een of meer van de volgende aandoeningen of gebeurtenissen: familiair lange-QT-syndroom, chronische hypokaliëmie, hartfalen, linkerventrikelhypertrofie, chronische bradycardie, myocardiinfarct, cardiomyopathie, voorgeschiedenis van aritmie (ventrikel- of atriumfibrilleren), obesitas, acute neurologische voorvallen (subarachnoïdale bloeding, intracraniële bloeding, cerebrovasculair accident of intracranieel trauma) of autonome neuropathie.

4. Voorgeschiedenis van hemolyse.

5. G6PD-deficiëntie, gedefinieerd als een G6PD-activiteit lager dan de ondergrens van de normaalwaarde (LLN) of 70% van het gemiddelde van de LLN en de bovengrens van de normaalwaarde (ULN), al naar gelang welke waarde het hoogst is.

6. Een of meer van de volgende abnormale laboratoriumwaarden bij screening:

- Hemoglobine < 10 g/dl
- Totaal bilirubine $\geq 2 \times$ ULN

- Aspartaataminotransferase (ASAT), alanineaminotransferase (ALAT), gamma glutamyl transpeptidase (gamma-GT) of alkalische fosfatase (AF) $\geq 3 \times \text{ULN}$
- Afwijkende nierfunctie gedefinieerd als een glomerulaire filtratiesnelheid ≤ 50 ml/min/1,73 m² (berekend met de vergelijking uit het *Modification of Diet in Renal Disease*-onderzoek)^{14, 15} voor proefpersonen met een leeftijd ≥ 18 jaar, en ≤ 45 ml/min/1,73 m² (berekend met de Counahan-Barratt-vergelijking)¹⁶ voor proefpersonen in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar

7. Een acute infectie van de bovenste of onderste luchtwegen, pulmonale exacerbatie, of veranderingen in de behandeling (waaronder antibiotica) wegens longziekte binnen 28 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel (dag 1 voor deel 1 en 4, dag -28 voor deel 2).

8. Longinfectie met organismen die geassocieerd zijn met een snellere achteruitgang van de pulmonale status (bv. Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa en Mycobacterium abscessus). Voor proefpersonen die in het verleden een positieve kweek hebben gehad, zal de onderzoeker de volgende criteria hanteren om vast te stellen of de betreffende proefpersoon vrij is van infectie met dergelijke organismen:

- De proefpersoon heeft in de afgelopen 12 maanden 2 kweken van de luchtwegen gehad die negatief waren voor deze organismen, zonder positieve kweken daarna.
- De tijd tussen deze 2 kweken van de luchtwegen bedraagt ten minste 3 maanden, en 1 van deze kweken is in de afgelopen 6 maanden verkregen.

9. Een acute ziekte die geen verband houdt met CF (bv. gastro-enteritis) binnen 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel (dag 1 voor deel 1 en 4, dag -28 voor deel 2).

10. Een standaard digitaal ecg bij de screening waaruit een QTc > 450 msec blijkt. Als de QTc-tijd bij het ecg bij screening langer is dan 450 msec, dient het ecg tijdens de screeningsperiode nog 2 keer herhaald te worden; de proefpersoon wordt uitgesloten van deelname bij een gemiddelde van de 3 QTc-tijden > 450 msec.

11. Voorgeschiedenis van een solide-orgaantransplantatie of een hematologische transplantatie.

12. Voorgeschiedenis of aanwijzingen van staar of lenstroebeling die klinisch significant wordt bevonden door de oogarts of optometrist op basis van het oogonderzoek tijdens de screeningsperiode. Indien er documentatie is van een onderzoek dat voldoet aan de criteria van het protocol en dat is uitgevoerd binnen 3 maanden voorafgaand aan de datum waarop geïnformeerde toestemming is verkregen (of instemming, waar van toepassing), hoeft het oogonderzoek tijdens de screeningsperiode niet opnieuw plaats te vinden. Dit criterium geldt niet voor proefpersonen met gedocumenteerde bilaterale lensverwijdering, en bij deze proefpersonen hoeft er tijdens de screening geen oogonderzoek te worden verricht.

13. Voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik in het afgelopen jaar, waaronder, maar niet beperkt tot, cannabis, cocaïne en opiaten, naar het oordeel van de onderzoeker.

14. Huidige of eerdere deelname aan een onderzoek met een experimenteel geneesmiddel, met uitzondering van de volgende gevallen:

- Huidige of eerdere deelname aan een onderzoek naar TEZ/IVA, IVA, LUM/IVA of een andere CFTR-modulator. Voor deel 1 en 4 dient er een wash-outperiode van 28 dagen verstreken te zijn vóór dag 1. Voor proefpersonen die deelnemen aan onderzoek 661-110 kan de screeningsperiode van deel 1 of deel 4 met 4 weken worden verlengd (paragraaf 8.1.1.3). Voor deel 2 is er geen wash-outperiode nodig vóór dag -28, en proefpersonen die deelnemen aan onderzoek 661-110 gaan rechtstreeks door van hun eerdere behandeling naar de inlooperperiode met TEZ/IVA, op voorwaarde dat ze aan de criteria voor deelname voldoen.

Voor alle delen geldt dat bij proefpersonen die deelnemen aan onderzoek 661-110 de screeningsbeoordelingen kunnen worden uitgevoerd terwijl ze nog aan onderzoek 661-110 mee blijven doen.

- Voor prospectieve proefpersonen die op dit moment deelnemen of eerder hebben deelgenomen aan alle andere interventionele onderzoeken dient er voorafgaand aan de screening een wash outperiode te zijn verstreken van 28 dagen of 5 terminale halfwaardetijden, al naar gelang wat langer is. De duur van de periode die verstreken is, mag ook langer zijn indien dit op grond van de plaatselijke voorschriften vereist is.
- Lopende deelname aan een niet-interventioneel onderzoek (waaronder observationele onderzoeken en onderzoeken waarvoor beoordelingen worden verricht zonder dat er een onderzoeksgeneesmiddel wordt toegediend of een andere interventie wordt toegewezen) is toegestaan.

15. Gebruik van een commercieel verkrijgbare CFTR-modulator (bv. Kalydeco, Orkambi) binnen 14 dagen voorafgaand aan de screening (alleen voor deel 1 en 4).

16. Gebruik van een geneesmiddel waarvoor beperkingen gelden zoals gedefinieerd in Table 9-1, binnen het aangegeven tijdvenster voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel (dag 1 in deel 1 en 4, dag -28 in deel 2).

17. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven: Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, dienen bij de screening en op dag 1 een negatieve zwangerschapstest te hebben.

18. De proefpersoon of een naast familielid van de proefpersoon is de onderzoeker of een medeonderzoeker, onderzoeksassistent, apotheker, onderzoekscoördinator of andere onderzoeksmedewerker die direct betrokken is bij de uitvoering van het onderzoek. Een volwassene (van 18 jaar of ouder) die familie is van een van de onderzoeksmedewerkers mag in het onderzoek worden gerandomiseerd onder de volgende voorwaarden:

- de volwassene leeft onafhankelijk van de onderzoeksmedewerker en woont niet bij hem of haar, en
- de volwassene neemt aan het onderzoek deel op een andere locatie dan de locatie waar zijn of haar familielid werkt.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum: 25-09-2017
Aantal proefpersonen: 6
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: IVA (Ivacaftor, VX-770)
Generieke naam: IVA (Ivacaftor, VX-770)
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Placebo
Generieke naam: Placebo
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: TEZ (tezacaftor, VX-661)
Generieke naam: TEZ (tezacaftor, VX-661)
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: TEZ (tezacaftor, VX-661) and IVA (Ivacaftor, VX-770)
Generieke naam: TEZ (tezacaftor, VX-661) and IVA (Ivacaftor, VX-770)
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: VX-440
Generieke naam: VX-440

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-11-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO
Datum: 06-01-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-05-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-06-2017
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	EUCTR2016-000454-36-NL
CCMO	NL58613.056.16