

Pharmacokinetische interacties tussen ivacaftor en cytochroom P450 3A4 remmers in patienten met cystic fibrosis en gezonde controles.

Gepubliceerd: 16-01-2018 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Middels het vaststellen van de hierondergenoemde uitkomstparameters een gegrond doseeradvies vaststellen voor ivacaftor in combinatie met een CYP3A4 remmer bij CF patienten. Het huidige doseeradvies dat gebaseerd is op onderzoek in gezonde...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46971

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IACI

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten

Synoniemen aandoening

Cystische fibrose, taaislijmziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HagaZiekenhuis

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, met geld uit diverse subsidies zijn de

spiegelbepalingen ontwikkeld.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cystic fibrosis, Cytochrome P450 3A4, ivacaftor

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De ratio (RAUC) van de totale oppervlakte onder de plasma concentratie curve voor oraal ivacaftor gedurende gebruik van een inhibitor (AUCI: ritonavir, claritromycine en azitromycine) gedeeld door de aUC in de controle omstandigheid zonder inhibitor. (AUC0)

$$RAUC = (AUCI)/(AUC0)$$

Secundaire uitkomstmaten

Aantal bijwerkingen en ernstige bijwerkingen (AE's en SAE's)

De maximale plasma concentratie (Cmax), de tijd om Cmax te bereiken (Tmax), de gemiddelde halfwaarde tijd van Ivacaftor.

andere parameters: leeftijd, geslacht, lengte, gewicht, zwangerschapstes (indien van toepassing).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De meeste behandeling voor cystic fibrosis (CF) zijn symptomatisch. Recent is er echter een aantal medicijnen ontwikkeld die mutatie specifieke defecten in het CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) eiwit herstellen. De potentiator "ivacaftor" is geregistreerd door de FDA en EMA voor CF-patienten met een zogenaamde klasse III mutatie (gating mutatie) op basis van het effect op longfunctie en klinische verbetering. Momenteel worden er

veel onderzoeken gedaan naar de veiligheid en werkzaamheid van ivacaftor in combinatie met andere medicijnen (correctoren) in andere CFTR mutaties. Ivacaftor wordt gemetaboliseerd via het cytochroom P4503A4. Patienten met CF worden vaak behandeld met medicijnen die de activiteit van cytochrome P450 3A4 remmen. Er is onvoldoende informatie over de interactie van ivacaftor en deze medicijnen in relatie tot serumspiegels. Wij willen de werkzaamheid en veiligheid van comedicaatie van CYP3A4 remmers en ivacaftor onderzoeken in gezonde controles en CF patienten.

Doel van het onderzoek

Middels het vaststellen van de hierondergenoemde uitkomstparameters een gegrond doseeradvies vaststellen voor ivacaftor in combinatie met een CYP3A4 remmer bij CF patienten. Het huidige doseeradvies dat gebaseerd is op onderzoek in gezonde vrijwilligers toetsen en vergelijken binnen dezelfde studie met CF patienten.

Onderzoeksopzet

a single center open label exploratory intervention pilot-study.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In fase 2 krijgen alle deelnemers 1 dosis ivacaftor . in fase 3 krijgen alle deelnemers 7 doses ritonavir en 1 dosis ivacaftor. in fase 4 krijgen alle deelnemers 5 doses claritromycine en 1 dosis ivacaftor in fase 5 krijgen alle deelnemers 3 doses azitromycine en 1 dosis ivacaftor.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers zullen thuis behandeld worden. Patienten zullen het ziekenhuis 4 keer extra bezoeken, de screening en safety follow-up visite worden gecombineerd met reguliere controle visites. Op tijdstip 24, 48 en 72 uur zal, indien gewenst, een van onze researchverpleegkundigen bij de patient thuis langsgaan voor het afnemen van bloed. Gedurende 4 lange (>3 uur) ziekenhuisbezoeken wordt een infuus met obturator ingebracht om daaruit de bloedsamples af te nemen.

Ivacaftor en de gebruikte CYP3A4 remmers zijn geregistreerde medicijnen. De dosering die we gebruiken is niet hoger dan de geregistreerde dosis. Vanwege de korte duur en de geregistreerde dosering verwachten we geen problemen of (ernstige) bijwerkingen.

CYP3A4 remmers worden veel gebruikt in de CF-populatie. De meeste studies naar ivacaftor die zijn verricht hebben gebruik van deze middelen geexcludeerd. Om deze remmers toch veilig te kunnen voorschrijven is het noodzakelijk dit onderzoek te verrichten om zo tot een goed gegrond advies te komen tav de werkzaamheid en veiligheid.

Contactpersonen

Publiek

HagaZiekenhuis

Els Borst-Eilersplein 275 nvt
2545 AA Den Haag nvt
NL

Wetenschappelijk

HagaZiekenhuis

Els Borst-Eilersplein 275 nvt
2545 AA Den Haag nvt
NL

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)

Inclusiecriteria voor gezonde controles

- mannen en vrouwen, leeftijd 18 jaar en ouder
 - Geen relevante medische voorgeschiedenis
 - Getekend informed consent
 - Het begrijpen en op kunnen volgen van hetgeen het protocol van de proefpersoon vereist, en het volgens de hoofdonderzoeker hebben van een gereede kans dat de proefpersoon het onderzoek zal voltooien.;
- Inclusiecriteria voor Cystic Fibrosis patiënten:

- mannen en vrouwen, leeftijd 18 jaar en ouder
- Cystic fibrosis (bevestigd door genotype analyse, Klasse 1 and 2)
- Exocrien pancreasinsufficiëntie
- Getekend informed consent
- Het begrijpen en op kunnen volgen van hetgeen het protocol van de proefpersoon vereist, en het volgens de hoofdonderzoeker hebben van een gerede kans dat de proefpersoon het onderzoek zal voltooien.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voor zowel gezonde controles als CF-patiënten gelden onderstaande exclusiecriteria:

- Gebruik van ivacaftor
- Voorgeschiedenis van significante levercirrhose met of zonder portale hypertensie
- Ernstige nierfunctiestoornis (creatinine klaring van ≤ 30 ml/min)
- Gebruik van middelen die worden gemetaboliseerd door het CYP3A4 enzyme of waarvan bekend is dat zij van invloed zijn op het CYP3A4 enzyme (inducers of inhibitors)
- Bekend zijn met een allergie voor claritromycine, ritonavir of azithromycin
- Zwangerschap of het geven van borstvoeding
- Bestaande zwangerschapswens
- Pulmonale exacerbatie (gedefinieerd door de noodzaak intraveneuze antibiotic toe te dienen) met een ziekenhuisopname binnen 1 maand voordat het onderzoek start met de eerste studiemedicatie toediening ;Voor gezonde controles geldt als extra exclusion criterium:
- Bloedverwantschap in de eerste of tweede graad met een CF-patiënt

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-11-2018
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Kalydeco
Generieke naam:	ivacaftor
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Klacid
Generieke naam:	claritrymycine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	norvir
Generieke naam:	ritonavir
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	zithromax
Generieke naam:	azitromycine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2018
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-01-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2016-001440-18-NL
CCMO	NL58561.098.17