

Een fase 1/2-onderzoek naar VX-445 bij gezonde proefpersonen en patiënten met cystische fibrose

Gepubliceerd: 30-05-2017 Laatst bijgewerkt: 13-04-2024

Delen D en E: Primaire doelstellingen: • Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van VX-445 in TC met TEZ en IVA bij patiënten met cystische fibrose (CF) • Evalueren van de werkzaamheid van VX-445 in TC met TEZ en IVA bij patiënten met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47700

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

VX16-445-001

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, Cystische fibrosis, Dubbelblinde studie, Faze 1/2

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Delen D en E:

- Evaluatie van veiligheid en verdraagbaarheid van AE*s, klinische laboratoriumwaarden, standaard ecg*s met 12 afleidingen, vitale functies, pulsoximetrie en spirometrie.
- Absolute verandering in het voorspelde percentage van het geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (ppFEV1) ten opzichte van de baseline op dag 29

Deel F:

- evaluatie van veiligheid en verdraagbaarheid van VX-445 in TC met TEZ and VX-561 (deuterated IVA, CTP-656) bij patiënten met CF
- evaluatie van werkzaamheid van VX-445 in TC met TEZ en VX-561 bij patiënten met CF

Secundaire uitkomstmaten

Delen D en E

- Absolute verandering in de concentratie van chloride in het zweet ten opzichte van de baseline op dag 29
- Relatieve verandering in de ppFEV1 vanaf de baseline tot en met dag 29
- Absolute verandering in de score op de herziene vragenlijst voor cystische fibrose (CFQ-R), respiratoir domein, ten opzichte van de baseline op dag 29

- PK-parameters van VX-445, TEZ, M1-TEZ, IVA en M1-IVA

Deel F

- * evalueren van het PD-effect van VX-445 in TC met TEZ en VX-561 op de

CFTR-functie bij patiënten met CF

- * evalueren van de PK van VX-445 toegekeind in TC met TEZ en VX-561 bij patiënten met CF

- * evalueren van de PK van TEZ and metaboliten (M1-TEZ), en VX-561 indien toegediend in TC met VX-445 bij patiënten met CF

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cystische fibrose (CF) is een autosomaal recessieve, chronische ziekte met ernstige morbiditeiten en frequente vroegtijdige sterfte. Tot op heden is er geen genezing. Wereldwijd lijden ongeveer 70.000 mensen aan CF (ongeveer 30.000 in de VS en 32.000 in de EU). CF valt vanwege de prevalentie ervan onder de weesziekten.

CF wordt veroorzaakt door een verminderde hoeveelheid en/of functie van het CFTR- (CF transmembrane conductance regulator) eiwit door mutaties in het CFTR-gen. Het CFTR-eiwit is een epitheliaal chloridekanaal dat helpt bij de regulering van de absorptie en secretie van zout en water en van het pH-evenwicht in zweetklieren en meerdere organen, zoals de longen, de pancreas en andere gastro-intestinale organen. Ondanks de vooruitgang in de behandeling van CF met antibiotica en mucolytica, is de voorspelde mediane levensverwachting van iemand met CF ongeveer 40 jaar. Progressief verlies van de longfunctie is de belangrijkste doodsoorzaak. Voor CF zijn effectievere behandelingen nodig.

Er zijn meer dan 2000 mutaties van het CFTR-gen geïdentificeerd. De meeste van deze mutaties houden geen verband met CF of komen zeer zelden voor. De CFTR2-database bevat momenteel informatie over slechts 322 van deze geïdentificeerde mutaties, waarbij er voldoende bewijs is om 281 mutaties aan te wijzen als ziekteveroorzakers. De vaakst voorkomende ziekteveroorzakende

CFTR-mutatie, F508del-CFTR, vertegenwoordigt 70% van de geïdentificeerde allelen bij patiënten met CF, waarbij bijna de helft van alle mensen met CF homozygoot zijn voor F508del.

Op basis van het begrip van de moleculaire defecten die worden veroorzaakt door CFTR-mutaties

zijn 2 complementaire benaderingen ontwikkeld om de verminderde hoeveelheid en/of functie van CFTR aan te pakken met als doel het chloridetransport van patiënten met CF te verbeteren. Correctoren stimuleren de cellulaire verwerking en het cellulaire transport om de hoeveelheid functionele CFTR op het celoppervlak te vergroten. Potentiators zorgen voor een toename van het ionentransport door het aantal open kanalen van het CFTR-eiwit aan het celoppervlak te vergroten. Afhankelijk van de hoeveelheid resterende CFTR-kanaalactiviteit in het membraan en de pathofysiologie van die activiteit (als gevolg van het CFTR-genotype van de patiënt en mogelijk andere factoren) zijn beide benaderingen mogelijk nodig om de longziekte van patiënten met CF te verbeteren.

De therapeutische activiteit van CFTR-correctoren en potentiators is vastgesteld met producten die zijn ontwikkeld door Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Vertex) en zijn goedgekeurd voor de behandeling van CF: ivacaftor (IVA) als monotherapie (Kalydeco®) en lumacaftor (LUM) in combinatie met IVA (Orkambi®). Kalydeco en Orkambi zijn goedgekeurd voor de behandeling van CF bij patiënten met specifieke CFTR-varianten. Tezacaftor (TEZ; VX-661) is net als LUM een eerste generatie CFTR-corrector die de verwerking en het transport van het F508del-CFTR-eiwit verbetert, wat tot een toename in de hoeveelheid F508del-CFTR-eiwit aan het celoppervlak leidt. IVA vergroot het aantal open kanalen van het F508del-CFTR-eiwit dat door TEZ aan het celoppervlak is afgeleverd wat tot een toename in het totale chloridetransport leidt. Het gecombineerde effect van TEZ en IVA is een toegenomen hoeveelheid en functie van F508del-CFTR aan het celoppervlak.

VX-445 is een CFTR-corrector van de volgende generatie. In vitro verbetert VX-445 de verwerking en het transport van F508del-CFTR, waardoor de hoeveelheid functioneel F508del-CFTR-eiwit op het celoppervlak toeneemt. Het effect van VX-445 en TEZ is additief. IVA versterkt de activiteit van het CFTR-eiwit dat aan het celoppervlak wordt afgeleverd door VX-445 alleen of in combinatie met TEZ (VX-445/TEZ). In in vitro bestudeerde humane bronchiale epitheel- (HBE) cellen verhoogde de tripelcombinatie (TC) van VX-445, TEZ en IVA (VX-445/TEZ/IVA) het CFTR-chloridetransport meer dan alle duocombinaties (VX-445/TEZ, VX-445/IVA en TEZ/IVA) of monotherapie (VX-445, TEZ en IVA).

Doel van het onderzoek

Delen D en E:

Primaire doelstellingen:

- Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van VX-445 in TC met TEZ en

IVA bij patiënten met cystische fibrose (CF)

- Evalueren van de werkzaamheid van VX-445 in TC met TEZ en IVA bij patiënten met CF

Secundaire doelstellingen

- Evalueren van het farmacodynamische (PD)-effect van VX-445 in TC met TEZ en IVA op de CFTR-functie bij patiënten met CF
- Evalueren van de PK van VX-445 toegediend in TC met TEZ en IVA bij patiënten met CF
- Evalueren van de PK van TEZ, IVA en de respectieve metabolieten (M1 TEZ en M1-IVA) indien toegediend in TC met VX-445 bij patiënten met CF

Deel F (Optioneel):

Primaire doelstellingen:

- * evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van VX-445 in TC met TEZ en VX-561 (deuterated IVA, CTP-656) bij patiënten met CF
- * evalueren van de werkzaamheid van VX-445 in TC met TEZ en VX-561 bij patiënten met CF

Secundaire doelstellingen

- * evalueren van het PD-effect van VX-445 in TC met TEZ en VX-561 op de CFTR-functie bij patiënten met CF
- * evalueren van de PK van VX-445 toegekeind in TC met TEZ en VX-561 bij patiënten met CF
- * evalueren van de PK van TEZ and metaboliten (M1-TEZ), en VX-561 indien toegediend in TC met VX-445 bij patiënten met CF

Onderzoeksopzet

Dit is een First-in-Human (FIH)-onderzoek met VX-445. Het onderzoek bestaat uit 5 delen. Delen A, B en C worden uitgevoerd met gezonde proefpersonen. Delen D en E worden uitgevoerd met patiënten met CF.

Delen D, E en F (patiënten met CF)

Deel D omvat de delen D1 en D2 met een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde opzet en evalueert VX-445 in TC met TEZ/IVA bij patiënten met CF (F/MF-genotypen).

Deel E is gerandomiseerd, dubbelblind en TEZ/IVA-gecontroleerd, en evalueert VX-445 in TC met TEZ/IVA bij patiënten met CF (F/F-genotype).

Deel F, een optioneel deel, is gerandomiseerd, dubbelblinde, placebogecontroleerd, en evalueert VX-445 in TC met TEZ en VX-561 bij patiënten met CF (F/MF genotypen)

Deel D kan worden gestart terwijl delen A, B en C gaande zijn nadat de veiligheid, verdraagbaarheid en PK-gegevens zijn geëvalueerd. Nadat alle deelnemers in deel D1 het bezoek van dag 15 hebben voltooid, voert het onderzoeksteam van Vertex een blinde evaluatie uit met alle beschikbare

gegevens voor de veiligheid en de PK. Na dit onderzoek wordt met de dosering in delen D2, E en F gestart, op voorwaarde dat dit door de veiligheids- en PK-gegevens wordt ondersteund.

Dosering voor VX-445 is qd.

Deel D1 heeft 1 dosisniveau voor VX-445 (gemiddeld: 100 mg qd. Deel D2 heeft 3 dosisniveaus voor VX-445 (laag: 50 mg qd, gemiddeld: 100 mg qd, hoog: 200 mg qd), afhankelijk. De hoge TC-dosis voor VX-445 in deel D2 is de hoogste dosis met TC in deel C die veilig en verdraagbaar was voor gezonde deelnemers niet overschrijden. Deel E gebruikt de hoogste dosis die in deel D2 (200 mg qd) werd gebruikt.

De randomisatie in delen D2 en E wordt naar ppFEV1 gestratificeerd. De randomisatie in deel D1 wordt niet gestratificeerd aangezien het daar om een klein aantal deelnemers gaat ($N \sim 8$).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Zie sectie E4 van ABR formulier

Inschatting van belasting en risico

Risico's die verbonden zijn aan VX-445:

In dit onderzoek wordt VX-445 voor de eerste keer aan deelnemers met CF toegediend, dus het is niet bekend of VX-445 bijwerkingen zal veroorzaken bij deelnemers met CF.

VX-445 is bij een klein aantal deelnemers zonder CF onderzocht. Bij de beoordeling van de veiligheidsgegevens zijn geen belangrijke bevindingen of problemen met betrekking tot de veiligheid aan het licht gekomen.

VX-445 is onderzocht bij dieren. VX-445 werd in het algemeen goed verdragen bij toediening gedurende 28 dagen aan honden en ratten.

In een onderzoek bij mensen veroorzaakte een op VX-445 lijkende stof hemolyse (openbarsten van rode bloedcellen, wat anemie en bruine urine kan veroorzaken). Het is gebleken dat dit kan worden toegeschreven aan een genetische aandoening, namelijk een tekort aan het enzym glucose-6-fosfaatdehydrogenase (G6PD). Mensen met deze aandoening kunnen het risico hebben van hemolyse en beschadiging van de nieren als ze VX-445 krijgen. Een bloedtest voor een gebrek aan G6PD wordt bij de screening uitgevoerd, en de patiënt mag niet aan het onderzoek deelnemen als ij/zij gebrek heeft aan G6PD.

VX-445 kan beschadiging van de huid veroorzaken die lijkt op zonnebrand. Mensen die VX-445 (of een placebo) krijgen, moeten hun blootstelling aan de zon en aan ultraviolet licht beperken gedurende de tijd dat ze het onderzoeksgeneesmiddel krijgen tot 7 dagen na de laatste dosis.

Mogelijke risico's van tezacaftor alleen, ivacaftor alleen en een combinatie van tezacaftor/ivacaftor

Tot nu toe hebben meer dan 1000 deelnemers met en zonder cystische fibrose (CF) 1 dosis tezacaftor alleen of in combinatie met ivacaftor in afgeronde of lopende klinische onderzoeken gekregen. In deze klinische onderzoeken zijn er bij gezonde deelnemers of bij deelnemers met CF geen grote veiligheidsrisico's vastgesteld die toe te schrijven zijn aan tezacaftor als monotherapie of aan VX-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 een ernstige bijwerking, namelijk rhabdomyolyse (spierletsel), enkele weken na de laatste dosis tezacaftor. Dit voorval had niet met tezacaftor te maken.

Bovendien zijn er tot op heden meer dan 35 onderzoeken naar ivacaftor als monotherapie afgerond of nog lopend, met meer dan 400 gezonde volwassen deelnemers en meer dan 800 volwassen en pediatrische deelnemers met CF.

Hieronder worden de bijwerkingen vermeld die het vaakst voorkwamen in onderzoeken bij deelnemers 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:

- Hoofdpijn
- Infectie van de bovenste lichtwegen (gewone verkoudheid)
- Orofaryngeale pijn (keelpijn)
- Verstopte neus
- Infectieuze pulmonale verslechtering van CF (tijdelijke verslechtering van de longfunctie door een infectie of ontsteking)
- Hoest
- Nasofaryngitis (ontsteking van de neus en keelholte)
- Buikpijn
- Misselijkheid
- Meer sputum
- Diarree
- Huiduitslag
- Vermoeidheid

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

- Een gevoel van zwakte
- Bacteriën in het sputum
- Loopneus
- Ophoesten van bloed
- Braken
- Een abnormaal reutelend geluid dat hoorbaar is bij onderzoek van ongezonde longen
- Verstopte sinussen
- Koorts

Bij deelnemers met CF die tezacaftor, ivacaftor of tezacaftor en ivacaftor kregen, evenals een placebo, hebben een paar deelnemers tekenen van leverletsel

getoond. In deze gevallen werd het leverletsel opgemerkt door afwijkingen in de bloedtests die worden uitgevoerd als onderdeel van het onderzoek. Dit leidde tot discontinuering van behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel en herstel van de afwijkende bloedtests. Zeer ernstige gevallen van leverletsel kunnen blijvend en zelfs levensbedreigend zijn. Hoewel de gegevens geen verband onderbouwen tussen ivacaftor of tezacaftor en leverletsel, kan een mogelijk verband niet worden uitgesloten.

Uit oogcontroles uitgevoerd in onderzoeken bij kinderen die ivacaftor kregen, bleek dat verscheidene deelnemers 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 levensbedreigend worden als deze niet worden behandeld. De combinatie van het onderzoeksgeneesmiddel met andere geneesmiddelen, voedingssupplementen, natuurlijke remedies en vitaminen kan schadelijk voor de patiënt zijn. Daarom is het belangrijk dat de patiënt gedurende het onderzoek zijn/haar onderzoeksarts informeert 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, sevillassinaasappelen en producten daarvan) die de patiënt niet mag innemen, eten of drinken tijdens het onderzoek. De onderzoeksarts bespreekt die met de patiënt .

Onbekende risico*s

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

Contactpersonen

Publiek

Vertex Pharmaceuticals

Northern Avenue 50
Boston MA 02210-1862
US

Wetenschappelijk

Vertex Pharmaceuticals

Northern Avenue 50
Boston MA 02210-1862
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)

Deel D en E

1. Proefpersonen ondertekenen en dateren een informatie- en toestemmingsformulier.
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 zijn op de datum waarop ze geïnformeerde toestemming geven.
4. Lichaamsgewicht ≥ 35 kg.
5. Proefpersonen moeten, naast een bij de screening of in een eerder laboratoriumrapport gedocumenteerde zweetchloridewaarde ≥ 60 mmol/l, bij de screening ook een geldig (voldoende hoeveelheid) zweetmonster kunnen produceren. Als de eerste afname bij de screening onvoldoende zweetvolume oplevert, mag de afname van zweetchloride na

goedkeuring door de medische monitor één keer worden herhaald. Voor de laboratoriumrapportvereiste is het aanvaardbaar om een zweetchloridewaarde te gebruiken die is verkregen vóór eerdere behandeling met IVA, LUM/IVA of een experimentele CFTR-modulator, indien van toepassing.

6. Proefpersonen moeten een in aanmerking komend CFTR-genotype te hebben, zoals hieronder beschreven. Als het resultaat van het CFTR-genotype niet vóór randomisatie is ontvangen, kan een eerder laboratoriumrapport met het CFTR-genotype worden gebruikt om te bepalen of de persoon geschikt is. 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.

- Deel D en F: Heterozygoot voor F508del met een tweede CFTR-allel met daarop een MF-mutatie die waarschijnlijk niet reageert op behandeling met TEZ, IVA en TEZ/IVA
- Deel E: Homozygoot voor F508del

7. Proefpersonen moeten 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 hebben (volgens de vergelijkingen van het Global Lung Function Initiative [GLI]). Spirometriemetingen moeten voldoen aan de criteria van de American Thoracic Society/European Respiratory Society 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-behandelingsschema te blijven volgen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deel D en E

1. Voorgeschiedenis van een 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 klinisch significante cirrose met of zonder 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 LLN of 70% van het gemiddelde van de LLN en de 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
 - Aspartaattransaminase (ASAT), alaninetransaminase (ALAT), gamma-glutamyl

transpeptidase (GGT) of alkalische fosfatase (AF) $\geq 3 \times \text{ULN}$

- Abnormale nierfunctie, gedefinieerd als een glomerulusfiltratiesnelheid $\leq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (berekend met behulp van de MDRD- (Modification of Diet in Renal Disease) vergelijking)

7. Een acute infectie van de bovenste of onderste luchtwegen, pulmonale exacerbatie, of veranderingen in de behandeling (waaronder antibiotica) wegens sinopulmonale ziekte binnen 28 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel.

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

9. Een acute ziekte die geen verband houdt met CF (bv. gastro-enteritis) binnen 14 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel.

10. Een standaard digitaal ecg bij de screening waaruit een QTc $> 450 \text{ msec}$ 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

$> 450 \text{ msec}$. Onderzoekscentra moeten QTcF gebruiken tenzij ze vooraf goedkeuring krijgen van de medische monitor om QTcB te gebruiken.

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

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

13. Lopende of eerdere deelname aan een onderzoek naar een andere experimentele behandeling dan een CFTR-modulator binnen 28 dagen of 5 terminale halfwaardetijden (welke van beide langer is) vóór de screening. De duur van de periode die verstreken is, mag ook langer zijn, indien dit op grond van de plaatselijke voorschriften vereist is.

14. Het gebruik van verboden geneesmiddelen in het gespecificeerde tijdsbestek vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

15. Voor vrouwelijke proefpersonen: zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten bij de screening, Dag -28 (Part E enkel), en Dag 1, een negatieve zwangerschapstest hebben.

Voor mannelijke proefpersonen: mannelijke proefpersonen met een vrouwelijke partner die zwanger is, borstvoeding geeft of van plan is tijdens het onderzoek of binnen 90 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel zwanger te worden.

16. 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 gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-10-2017
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke 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:	TEZ (tezacaftor; VX-661) and IVA (ivacaftor; VX-770)
Generieke naam:	TEZ (tezacaftor; VX-661) and IVA (ivacaftor; VX-770)
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	VX-445
Generieke naam:	VX-445
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	VX-561 (deuterated IVA, also known as CTP-656)

Generieke naam: VX-561 (deuterated IVA, also known as CTP-656)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-10-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2018
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	EUCTR2017-000797-11-NL
CCMO	NL61792.018.17