

Kinetiek van ivacaftor rond de Switch Orkambi Symkevi onderzoek

Gepubliceerd: 06-05-2019 Laatst bijgewerkt: 09-04-2024

Primaire doelstelling: 1. In het SOS onderzoek willen we uitzoeken wat het effect is van het wijzigen van de comedicaatie lumacaftor in tezacaftor op de kinetiek van en de blootstelling aan ivacaftor, beschreven in termen van dalspiegels. Secundaire...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON47982

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SOS

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten

Synoniemen aandoening

Cystic fibrose, taaislijmziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HagaZiekenhuis

Overige ondersteuning: eigen middelen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CF, dalspiegels, ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Het primaire eindpunt is de dalspiegel van ivacaftor

Secundaire uitkomstmaten

- dalspiegels van tezacaftor en lumacaftor
- concentraties van hydroxymethyl-ivacaftor en ivacaftor-carboxylaat
- concentraties op T-max (optional part of the study) ivacaftor, tezacaftor en lumacaftor (topspiegels)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

CF is de meest prevalentie dodelijke genetische ziekte in de Kaukasische populatie. Het wordt veroorzaakt door een fout in het CFTR-gen, die leidt tot het in de cel produceren van een niet-functioneel CFTR-eiwit of tot het zelfs volledig afwezig zijn van het eiwit. Het merendeel van het CFTR eiwit komt tot expressie op het apicale celoppervlak van epitheelcellen, waar het het chloortransport in en uit de cel regelt. Een verstoring in de productie of de functionaliteit van deze chloorkanalen leidt tot het slecht functioneren van diverse orgaansystemen. Het meest op de voorgrond staan daarbij pulmonale symptomen als bronchiëctasiën, vernauwing van de kleine luchtwegen en progressieve respiratoire beperkingen. Andere aangedane organen zijn vaak de lever, de pancreas, de zweetklieren en het vas deferens, welke allemaal kunnen leiden tot een ernstig beperkte kwaliteit van leven en een levensverwachting van ongeveer 40 jaar.

Jarenlang was de behandeling van CF louter symptomatisch, maar het eerste medicijn waarmee genmutatie-specifieke defecten van het CFTR-eiwit kunnen worden behandeld is sinds 2017 ook voor de Nederlandse patiënten beschikbaar. Dit geneesmiddel heet Orkambi en bevat lumacaftor en ivacaftor. Ivacaftor is een zogeheten potentiator. Het werkt doordat het de chloorkanalen stimuleert vaker en langer te openen, zodat chloor en watertransport plaats kan vinden. De effectiviteit van ivacaftor als CF-therapie is vastgesteld in combinatie therapie met een andere klasse van medicatie, de CFTR correctoren. CFTR correctoren als lumacaftor en tezacaftor werken doordat zij de cel productie van het CFTR eiwit verbeteren, wat weer leidt tot een toename van cel

expressie van het CFTR eiwit aan het celoppervlak.

In de huidige situatie kunnen in Nederland alle CF-patiënten met een homozygote F508del mutatie worden behandeld met Orkambi, een combinatiepreparaat van ivacaftor en lumacaftor dat twee maal daags moet worden ingenomen. Deze medicatie heeft bewezen de longfunctie te verbeteren, het aantal exacerbaties van de ziekte te doen afnemen en de voedingstoestand van de patiënt te verbeteren.

In 2018 heeft de fabrikant Vertex een verbeterde versie van Orkambi ontwikkeld, met een vergelijkbare werkzaamheid en een verbeterd veiligheidsprofiel, genaamd Symkevi. Dit product bevat tezacaftor i.p.v. lumacaftor en het bevat ivacaftor. Symkevi moet 1 maal daags worden ingenomen gecombineerd met 1 maal daags een dosis Kalydeco (ivacaftor): 's morgens 1 tablet Symkevi (tez/iva, 125/150 mg) en 's avonds 1 tablet Kalydeco (150 mg ivacaftor). Het ligt in de lijn der verwachting dat zodra Symkevi beschikbaar komt voor de Nederlandse patiënten, het merendeel van de Orkambi-gebruikers zal worden overgezet op Symkevi+Kalydeco. De voornaamste reden daarvoor is het gunstiger bijwerkingsprofiel van tez/iva.

Farmacokinetiek

Ivacaftor wordt voornamelijk gemetaboliseerd door het CYP3A4 en CYP3A5 enzym in de metabolieten hydroxymethyl-ivacaftor en ivacaftor-carboxylaet. De farmacologische activiteit van deze metabolieten is respectievelijk 1/6de and 1/50ste van ivacaftor. Vanwege de omzetting m.b.v. het CYP3A4 enzym, is het bekend dat de farmacokinetiek van ivacaftor verandert indien het wordt toegediend in combinatie met CYP3A4 activators of remmers. Een van de meest in het oog springende verschillen tussen tezacaftor en lumacaftor is de farmacokinetisch invloed op het metabolisme van ivacaftor. Lumacaftor is een krachtige CYP3A4 activator en veroorzaakt daardoor een versnelde afbraak van ivacaftor. Dit leidt tot lagere ivacaftor concentraties. Daarom bevat lumacaftor/ivacaftor een hogere dosis ivacaftor dan tezacaftor/ivacaftor .

Tezacaftor heeft geen activerend effect op CYP3A4 en beïnvloedt daardoor het metabolisme van ivacaftor niet. Om de invloed van CYP3A4 activatie tegen te gaan, wordt een andere dosis van ivacaftor geadviseerd gebaseerd op de tegelijk toegediende corrector. Wanneer ivacaftor wordt gecombineerd met lumacaftor, is de aanbevolen ivacaftor dosis 500 mg (2 maal daags 250 mg) en wanneer het met tezacaftor wordt gecombineerd bedraagt de ivacaftor dosis 300 mg (2 maal daags 150 mg).

Tot op heden is echter nooit goed onderzocht wat het feitelijke effect is van lumacaftor of tezacaftor op de ivacaftor concentratie. Los van het feit dat correctoren effect kunnen hebben op de ivacaftor concentratie, is er weinig bekend over de variabiliteit tussen patiënten en de impact van patiëntkarakteristieken op de ivacaftor concentraties. Hierin ligt de reden dat er behoefte bestaat aan een onderzoek binnen de CF populatie naar de

farmacokinetiek en dynamiek van ivacaftor.

De serumconcentratie geeft inzicht in de farmacokinetische parameters welke samenhangen met de tijd waarop de concentratie wordt gemeten. De meeste gebruikte parameter is de dalspiegel, een meting van de concentratie die wordt gedaan vlak voordat een volgende dosis van het medicijn wordt toegediend. Een dalspiegel laat zien of de blootstelling aan het geneesmiddel voldoende is gedurende de tijd tussen twee innames. Een dalspiegel geeft echter geen sluitende informatie over de farmacokinetiek van een farmacologisch stofje. Daarom is het nodig meer metingen te doen op een ander tijdstip. In dit onderzoek is het voornaamste doel dalspiegels af te nemen en te bepalen. Een kleine groep van de proefpersonen zal echter ook worden gevraagd een tweede bloedmonster te laten afnemen. Dit monster wordt 3-5 uur na inname van het medicijn afgenomen en is feitelijk een topspiegel. Topspiegels neem je af op het moment dat het medicijn maximaal is opgenomen. In dit geval is dat 3 tot 5 uur na inname. Deze topspiegel maakt het mogelijk om andere factoren te onderzoeken zoals de halfwaardetijd en de volumeverdeling van het medicijn.

Farmacodynamiek

Om de farmacodynamiek van ivacaftor te onderzoeken zijn klinische eindpunten nodig. Het meten van de klinische respons van lumacaftor/ivacaftor en tezacaftor/ivacaftor is ingewikkeld. Dat komt voornamelijk door de kleine patiëntenpopulatie en het gebrek aan korte termijn effectiviteit op klinische eindpunten. Daardoor is de bruikbaarheid van individuele parameters beperkt.

De data die we gaan verzamelen bestaat uit:

- Geslacht
- Leeftijd
- Naam
- Adres
- Dalspiegels tezacaftor, lumacaftor en ivacaftor
- Topspiegels tezacaftor, lumacaftor en ivacaftor (alleen in optionele gedeelte)
- Concentraties van hydroxymethyl-ivacaftor en ivacaftor-carboxylaat -

Longfunctie

- Lengte en gewicht
- BMI (Body Mass Index)
- Nierfunctie
- Leverfunctie
- Indien voorhanden een zweet chloridegehalte
- Comedicatie
- Gerapporteerde klachten
- Innametijden van de lumacaftor/ivacaftor en Symkevi 2 dagen voordat de bloedafname wordt gedaan

De komst van tezacaftor/ivacaftor biedt ons een kans om inzicht te vergaren in de farmacokinetiek van ivacaftor in de werkelijke patientepopulatie waarin alle

patiënten hun eigen specifieke comedicaatie gebruiken en hun eigen karakteristieken hebben. Daarnaast kan de combinatie van klinische respons metingen met serumconcentraties een indicatie geven van de mogelijke samenhang tussen de werkzaamheid van de behandeling en de blootstelling aan CF-modulatoren. Kennis vergaard binnen dit onderzoek zal inzicht geven in de relatie tussen patiëntkarakteristieken, comedicaatie, behandelrespons en blootstelling aan de nieuwe medicatie en kan daarmee het begin inluiden van een meer per persoon, op maat gemaakte therapie. Het doel van dit onderzoek is het effect van het overgaan van lumacaftor/ivacaftor op tezacaftor/ivacaftor op de kinetiek en blootstelling van ivacaftor in een reguliere klinische setting. Het SOS-onderzoek richt zich op het beschrijven van de mate van blootstelling in beide regimes. Een verschil in farmacokinetiek dat leidt tot een verschil in blootstelling zou het geval kunnen zijn, indien een statistisch significant verschil in dalspiegels wordt gevonden, waarbij rekening is gehouden met de gemeten plasma concentraties en de variatie binnen deze metingen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

1. In het SOS onderzoek willen we uitzoeken wat het effect is van het wijzigen van de comedicaatie lumacaftor in tezacaftor op de kinetiek van en de blootstelling aan ivacaftor, beschreven in termen van dalspiegels.

Secundaire doelstellingen:

2. het onderzoeken van het effect van het wijzigen van de comedicaatie lumacaftor in tezacaftor op hydroxymethyl-ivacaftor en ivacaftor-carboxylaats concentraties.
3. het onderzoeken van de serum concentraties en kinetiek van tezacaftor in CF-patiënten die worden behandeld met tezacaftor in combinatie met ivacaftor
4. het onderzoeken van de serum concentraties en kinetiek van lumacaftor in CF-patiënten die worden behandeld met lumacaftor in combinatie met ivacaftor
5. onderzoeken of er een relatie bestaat tussen patiëntkarakteristieken, comedicaatie en serum concentraties van ivacaftor/lumacaftor/tezacaftor

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een observationeel, multi-center onderzoek.

Ongeveer 100 CF-patiënten zullen worden geïncludeerd. Het onderzoek wordt uitgevoerd in het HagaZiekenhuis (coördinerend centrum) en het UMCU Utrecht. De analyse van de bloedmonsters wordt gedaan door het laboratorium van de Apotheek Haagse Ziekenhuizen. Er wordt een onderzoeksovereenkomst afgesloten waarin onder andere de vergoeding, de publicatierechten en het vervoer van de monsters wordt geregeld.

Het onderzoek wordt zoveel mogelijk verricht gedurende reguliere polikliniek

bezoeken.

Met de komst van tezacaftor/ivacaftor zullen de meeste lumacaftor/ivacaftor-gebruikers overstappen naar deze nieuwe medicatie. Dit geeft ons de kans om dit onderzoek in de werkelijke wereld uit te voeren. Patiënten die mee gaan doen moeten ten minste 1 maand voor aanvang van hun deelname lumacaftor/ivacaftor volgens de gebruikelijke dosis hebben gebruikt. Tijdens het gebruik van Orkambi zal een dalspiegel worden afgenomen vlak voor het moment dat de patiënt aan een nieuwe dosis toe is. Ivacaftor, ivacaftor metabolieten en lumacaftor concentraties in het serum zullen worden gemeten. Voor de concentratiebepalingen, zullen dalspiegels van de CFTR-modulatoren worden bepaald. Dat wordt gedaan door in de 4 uur voorafgaand aan een nieuwe dosis lumacaftor/ivacaftor of tezacaftor/ivacaftor een bloedmonster af te nemen. Informatie over de voorgaande dosisinname (en of deze met voedsel is ingenomen) en het tijdstip van de bloedafname wordt op het labformulier genoteerd. Om te verzekeren dat de dalspiegel op het juiste tijdstip wordt afgenomen, wordt aan proefpersonen gevraagd de volgende dosis pas in het ziekenhuis in te nemen nadat de dalspiegel is afgenomen. Voor tezacaftor/ivacaftor bestaat een standaarddosis uit: 1 maal per dag een dosis tezacaftor/ivacaftor en 1 maal per dag een dosis ivacaftor. De dalspiegel van tezacaftor wordt ook bepaald, dus moet de bloedafname worden verricht vlak voordat de proefpersoon zijn volgende tezacaftor/ivacaftor in moet nemen. Het is van belang dat zowel lumacaftor/ivacaftor en tezacaftor/ivacaftor tegelijk met vet voedsel worden ingenomen.

Van de 100 proefpersonen zullen 20 proefpersonen worden gevraagd deel te nemen aan een optioneel deel van het SOS-onderzoek waarbij een extra bloedmonster wordt afgenomen 3-5 uur na inname (T-max) van de lumacaftor/ivacaftor en tezacaftor/ivacaftor.

Buiten het afnemen van een extra buis bloed en een (mogelijk) kleine vertraging in het innemen van de volgende dosis, zijn er geen afwijkingen t.o.v. de reguliere CF-zorg.

Indien de proefpersoon deelneemt aan het optionele deel van het onderzoek, wordt van de proefpersoon verwacht dat hij 3-5 uur langer in het ziekenhuis blijft op de dag dat de dalspiegel wordt afgenomen. Daar staat een vergoeding voor de extra geïnvesteerde tijd tegenover.

Inschatting van belasting en risico

De belasting qua bloedafname bestaat uit het afnemen van 2 buizen bloed, in totaal 8 ml. Deze hoeveelheid kan een volwassene makkelijk aan missen, gezien het feit dat voor bloeddonatie 500 ml in een keer kan worden afgenomen zonder schadelijke gevolgen voor de donateur.

De belasting in tijd bedraagt circa 20 minuten.

De risico's van een venapunctie zijn laag: ongemak van de prik en mogelijk een blauwe plek rond de insteekopening

Indien de proefpersoon deelneemt aan het optionele deel van het SOS-onderzoek, neemt de belasting toe. De proefpersoon wordt dan gevraagd 4 maal bloed af te laten nemen (in totaal 16 ml) en op de dagen dat dat moet gebeuren 3-4 uur langer in het ziekenhuis te blijven na inname van lumacaftor/ivacaftor of tezacaftor/ivacaftor . Daarvoor wordt de proefpersoon apart om toestemming gevraagd.

Contactpersonen

Publiek

HagaZiekenhuis

Els Borst-Eilersplein 275
Den Haag 2545 AA
NL

Wetenschappelijk

HagaZiekenhuis

Els Borst-Eilersplein 275
Den Haag 2545 AA
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)

- * de proefpersoon heeft een homozygote F508del mutatie in het CFTR gen
- * de proefpersoon is 18 jaar of ouder
- * de proefpersoon heeft voor inclusie in het onderzoek gedurende ten minste 1 maand continue lumacaftor/ivacaftor gebruikt
- * de proefpersoon heeft een dosering van twee maal per dag 2 tabletten van 200/125 mg lum/iva gebruikt
- * de proefpersoon zal overstappen van lumacaftor/ivacaftor naar tezacaftor/ivacaftor
- * de proefpersoon zal de tezacaftor/ivacaftor medicatie aanvangen met een dosering van 1 maal per dag 100/150 mg tez/iva en 1 maal per dag 150 mg iva
- * de proefpersoon heeft het toestemmingsformulier getekend en gedateerd

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * The subject is door de behandelaar als 'onfit' voor deelname aan het onderzoek aangemerkt

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:	01-08-2019
Aantal proefpersonen:	100

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Kalydeco
Generieke naam:	ivacaftor
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Orkambi
Generieke naam:	lumacaftor/ivacaftor
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Symkevi
Generieke naam:	tezacaftor/ivacaftor
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2019
Soort:	Eerste indiening
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	EUCTR2019-001314-41-NL
CCMO	NL69501.098.19