

Een gerandomiseerd, dubbelblind fase 2-onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van VX-561 bij proefpersonen van 18 jaar en ouder met cystische fibrose

Gepubliceerd: 09-05-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Primaire doelstelling* Het beoordelen van de werkzaamheid van VX-561
Secundaire doelstellingen* Het beoordelen van het farmacodynamisch (FD) effect van VX-561* Het beoordelen van de farmacokinetiek (FK) van VX-561, IVA en relevante metabolieten* Het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47983

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van VX-561

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Taaislijmziekte

Aandoening

Cystic fibrosis

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vertex Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Vertex Pharmaceutical is sponsor for this study

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cystic Fibrosis, Fase 2, VX-561

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt

* Absolute verandering in percentage voorspeld geforceerd uitademingsvolume in 1 seconde (ppFEV1) in week 12 ten opzichte van de uitgangswaarde

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

* Absolute verandering van chlorideconcentratie in zweet in week 12 ten opzichte van de uitgangswaarde

* FK-parameters van VX-561, IVA en relevante metabolieten

* Veiligheid en verdraagbaarheid, op basis van de beoordeling van bijwerkingen (AE*s), laboratoriumtestresultaten, standaard 12 kanaals ecg, vitale functies en pulsoximetrie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cystische fibrose (CF) is een chronische autosomaal recessieve ziekte met ernstige morbiditeit en vaak met

vroegtijdige sterfte. Er is momenteel geen genezing. CF treft wereldwijd 70.000 mensen (ongeveer 32.000 in de EU).

Op basis van de prevalentie ervan kwalificeert CF zich als een weesziekte.

CF wordt veroorzaakt door een afgenomen hoeveelheid en/of functie van het CFTR-eiwit als gevolg van mutaties in het CFTR-gen. Het CFTR-eiwit is een epitheliaal chloridekanaal dat helpt bij de regulatie van de zout- en waterabsorptie en -secretie en van de pH-balans in zweetklieren en meerdere organen, zoals de longen, alveesklier en andere gastro-intestinale (GI) organen. Ondanks de vooruitgang in de behandeling van CF met antibiotica en mucolytica, is de voorspelde mediane leeftijd van overleving voor een persoon met CF ongeveer 40 jaar.

Progressief verlies van longfunctie is de voornaamste doodsoorzaak. Meer effectieve behandelingen zijn nodig voor CF.

Op basis van het begrip van de moleculaire defecten veroorzaakt door deze CFTR-mutaties, zijn er 2 complementaire benaderingen ontwikkeld om de afgenomen hoeveelheid en/of functie van CFTR aan te pakken om het chloridetransport bij patiënten met CF te verbeteren. Correctoren vergemakkelijken de cellulaire verwerking en het transport om de hoeveelheid CFTR op het celoppervlak te vergroten. Potentiators verhogen de open-kanaal-waarschijnlijkheid van het CFTR-eiwit dat aan het celoppervlak wordt afgeleverd om ionentransport te verbeteren. Afhankelijk van het CFTR-genotype van de patiënt, kunnen beide benaderingen vereist zijn om longziekte bij patiënten met CF te verbeteren.

De therapeutische activiteit van CFTR-correctoren en -potentiators is vastgesteld met producten die zijn ontwikkeld door Vertex en goedgekeurd voor de behandeling van CF: ivacaftor (IVA) monotherapie (Kalydeco®), lumacaftor (LUM) in combinatie met IVA (Orkambi®), en tezacaftor (TEZ) in combinatie met IVA (Symdeko*, Symkevi®).

IVA verhoogt de open-kanaal-waarschijnlijkheid van het gemuteerde CFTR-eiwit dat aan het celoppervlak is afgegeven, waardoor het totale chloridetransport wordt verbeterd. Voor de meest voorkomende CF-veroorzakende mutatie, F508del, verhoogt het gecombineerde effect van LUM en IVA of TEZ en IVA de hoeveelheid en versterkt de functie van F508del-CFTR aan het celoppervlak.

Klinische fase 1-onderzoeken bij gezonde proefpersonen tonen aan dat VX-561 een verminderde klaringssnelheid, verhoogde blootstelling, hogere plasmaniveaus na 24 uur en een langere halfwaardetijd had vergeleken met IVA, zodoende wordt een eenmalige dagelijkse dosis ondersteund. In onderzoeken met gezonde proefpersonen wordt tot heden het veiligheidsprofiel van VX-561 beschouwd als vergelijkbaar met IVA.

Dit onderzoek wordt uitgevoerd om de werkzaamheid en het FD-effect (d.w.z. verandering in zweetchloride) te beoordelen voor verschillende VX-561-dosissen, ter ondersteuning van de VX-561-dosiskeuze voor toekomstige onderzoeken, inclusief onderzoeken naar VX-561 in drievoudige combinatie (triple combination, TC) met CFTR-correctoren, zoals VX-121 en TEZ. Proefpersonen hebben een stabiele IVA-behandeling bij de uitgangswaarde en zullen op dag 1 worden gerandomiseerd naar de behandelingsgroepen met het onderzoeksgeneesmiddel (VX-561 of IVA). Verandering in ppFEV1 ten opzichten van de IVA-uitgangswaarde is het primaire eindpunt. Maar voor de dosiskeuze van VX-561 voor toekomstige onderzoeken kunnen alle gegevens in overweging genomen worden, waaronder de dosisrespons en de blootstellingsrespons analyses voor de werkzaamheids- (ppFEV1) en FD-eindpunten (zweetchloride).

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

- * Het beoordelen van de werkzaamheid van VX-561

Secundaire doelstellingen

- * Het beoordelen van het farmacodynamisch (FD) effect van VX-561

- * Het beoordelen van de farmacokinetiek (FK) van VX-561, IVA en relevante metabolieten

- * Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van VX-561

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 2-onderzoek naar VX-561-monotherapie. Het onderzoek is gerandomiseerd, dubbelblind, met parallelgroepen en de controlegroep ontvangt een behandeling (active-controlled). In het onderzoek worden 4 dosisniveaus van VX-561 onderzocht bij proefpersonen met CF met een gating-mutatie en die eerder een stabiele dosis van IVA gebruikten. De randomisatie wordt gestratificeerd naar de ppFEV1-waarde bij de screening (<70 versus ≥70).

Het oorspronkelijke protocol omvatte 25 mg qd VX-561 en 50 mg qd VX-561 behandelingsarmen; beide behandelarmen zijn in het huidige protocol stopgezet. Ongeveer 88 proefpersonen waren gepland om deel te nemen aan 5 behandelingsgroepen (25 mg qd VX-561, 50 mg qd VX-561, 150 mg qd VX-561, 250 mg qd VX-561 en IVA 150 mg q12h) 1: 2: 2: 2: 1 volgens het oorspronkelijke protocol. De behandelingsarmen van 25 mg qd VX-561 en 50 mg qd VX-561 zijn stopgezet; 44 proefpersonen zijn op dit moment geincludeerd en gerandomiseerd naar de 5 behandelingsgroepen. De resterende proefpersonen die zijn geincludeerd, worden 2: 2: 1 gerandomiseerd naar 3 behandelingsarmen (250 mg qd VX-561, 150 mg qd VX-561 en IVA 150 mg per 12 uur).

De proefpersonen zullen hun stabiele IVA-behandeling vanaf de screening

voortzetten en dan op dag 1 worden gerandomiseerd naar de behandelingsgroepen met het onderzoeksgeneesmiddel (VX-561 of IVA). De werkzaamheid en farmacodynamiek van VX-561 zullen worden beoordeeld na 12 weken met gerandomiseerde behandeling. IVA (150 mg elke 12 uur [q12h]) wordt opgenomen als een referentiegroep, maar met ongelijke randomisatie om meer informatie over het dosisbereik van VX-561 te verstrekken. Na de behandelingsperiode wordt een uitwasperiode van 3 tot 5 dagen inbegrepen, waarin de proefpersonen geen CFTR-modulators nemen om aanvullende PK- en PD-gegevens te verzamelen en een meer grondige beoordeling van VX-561-blootstellingsresponsrelaties mogelijk te maken. Na het voltooien van de uitwasperiode zullen de proefpersonen hun voorafgaande behandeling met commercieel beschikbaar IVA hervatten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Actief bestanddeel: VX-561 Activiteit: CFTR-potentiator (verhoogde afgifte van Cl-) Sterkte en toedieningsweg: 50 mg en 25 mg VX-561 tabletten voor orale toediening Actief bestanddeel: IVA (VX-770) Activiteit: CFTR-potentiator (verhoogde afgifte van Cl-) Sterkte en toedieningsweg: 150 mg filmomhulde tablet voor orale toediening

Inschatting van belasting en risico

Alle geneesmiddelen kunnen bijwerkingen veroorzaken; de mate waarin dit gebeurt, verschilt. Proefpersonen worden tijdens het onderzoek gemonitord op eventuele bijwerkingen. Enkele mogelijke risico's en ongemakken worden hier beschreven, maar er kunnen ook andere risico's en bijwerkingen optreden die nog niet bekend zijn. Directe voordelen kunnen al dan niet in verband worden gebracht met deelname aan het onderzoek. De informatie uit dit onderzoek zal helpen om CF of andere ziekten in de toekomst te behandelen en vergroot wetenschappelijke kennis.

Risico's in verband met VX-561:

De bijwerkingen van IVA staan hieronder vermeld. VX-561 is een gedeutereerde isotoop van IVA, wat betekent dat het structureel vergelijkbaar is met IVA. De bijwerkingen van VX-561 zullen zodoende naar verwachting vergelijkbaar zijn met die met IVA.

Mogelijke risico's van ivacaftor:

Tot op heden hebben meer dan 1000 deelnemers in klinische onderzoeken ten minste 1 dosis IVA-behandeling ontvangen.

De bijwerkingen in verband met IVA staan hieronder vermeld:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen die zich bij *10% voordeden waren onder meer:

- * hoofdpijn (24%)
- * keelpijn (22%)
- * infectie van de bovenste luchtwegen (22%)
- * verstopte neus (20%)

- * buikpijn (16%)
- * verkoudheid (15%)
- * diarree (13%)
- * uitslag (13%)

Vaak voorkomende bijwerkingen die zich bij minder dan 10% voordeden waren onder meer:

- * duizeligheid (9%)
- * bacteriën in sputum (7%) (wat kan duiden op een infectie in de luchtwegen)
- * sinuscongestie (7%)
- * loopneus (7%)
- * roodheid in de keel (5%)

Bij sommige deelnemers die met IVA werden behandeld, zijn hoge leverenzymen in het bloed waargenomen. De zeer hoge niveaus in deze testen kunnen leiden tot het stoppen van het onderzoeksgeneesmiddel, en deze abnormale bloedtesten kunnen beter worden nadat met het onderzoeksgeneesmiddel is gestopt. In een aantal ernstige gevallen kunnen hoge leverenzymen worden getoond als een teken van leverbeschadiging en kunnen deze permanent worden en zelfs levensbedreigend zijn. Hoewel er geen verband is gelegd tussen het onderzoeksgeneesmiddel en toename van het leverenzym, wordt er bloed afgenomen om tijdens het onderzoek de leverfunctie te controleren. Behalve veranderingen in laboratoriumtesten zijn de symptomen van leverbeschadiging niet specifiek en kunnen verminderde eetlust, maagklachten, vermoeidheid, pijn in de rechterbovenbuik, braken, donkere urine en/of geel worden van de ogen of huid omvatten.

Abnormaliteit van de ooglens (cataract) is waargenomen bij sommige kinderen en adolescenten die werden behandeld met IVA. Een verband tussen IVA en cataracten is onzeker, maar kan niet worden uitgesloten.

Het onderzoeksgeneesmiddel kan een zeer kleine hoeveelheid lactose bevatten, een suiker die in zuivelproducten wordt aangetroffen. De hoeveelheid lactose in een enkele pil is ongeveer hetzelfde als de hoeveelheid in één theelepel melk. Het is onwaarschijnlijk dat deze hoeveelheid lactose symptomen veroorzaakt bij mensen die een lactose-intolerantie hebben.

Risico*s van geneesmiddeleninteractie (geneesmiddelen die met of tegen elkaar werken): bijna alle geneesmiddelen kunnen bijwerkingen veroorzaken. Vele daarvan zijn mild, maar sommige kunnen levensbedreigend worden als deze niet worden behandeld. De combinatie van het onderzoeksgeneesmiddel en andere medicijnen, voedingssupplementen, natuurlijke geneesmiddelen en vitamines kan schadelijk zijn. Er zijn bepaalde kruidenmedicijnen zoals sint-janskruid en bepaalde vruchten en vruchtensappen (zoals grapefruitsap of producten die daarvan zijn gemaakt) die de proefpersonen tijdens het onderzoek niet dienen te nemen.

Onbekende risico*s: Er kunnen bijwerkingen voorkomen die nog niet bekend zijn.

Aanvullende risico*s van het onderzoek

Dit onderzoek onderzoekt een reeks doses VX-561. In dit onderzoek is het mogelijk dat het onderzoeksgeneesmiddel niet zo goed werkt als ivacaftor, waardoor het zweetchloride hoger kan zijn, de longfunctie slechter kan zijn en/of de proefpersonen zich slechter voelen.

Risico*s van de onderzoeksprocedures:

Afnemen van bloedmonsters: Blauwe plek of pijn op de plaats waar bloed is afgenomen. Sommige mensen worden duizelig of vallen flauw van een bloedafname. In zeldzame gevallen infectie of bloeding van de huid op de prikplaats.

Ecg: De plakstrips die voor deze test worden gebruikt, kunnen huidirritatie veroorzaken. Het verwijderen van de plakstrips veroorzaakt hetzelfde ongemak als het verwijderen van een pleister.

Spirometrie: De proefpersonen kunnen tijdens of na de test de behoefte voelen om te hoesten of kortademig worden.

Zweetchloridetest: De zweetest kan tintelingen veroorzaken op de huid waar de plakstrips worden geplaatst. In sommige gevallen kunnen blaarachtige bultjes ontstaan die binnen 2-3 uur verdwijnen. Er is een kleine kans op lichte verbranding van de huid. Dit gebeurt bij minder dan 1 op 50.000 mensen. Wanneer dit gebeurt, is het gewoonlijk licht en wordt het binnen een tot twee weken beter met weinig of geen littekens.

Contactpersonen

Publiek

Vertex Pharmaceuticals

Van Swietenlaan 6
Groningen 9728NZ
NL

Wetenschappelijk

Vertex Pharmaceuticals

Van Swietenlaan 6
Groningen 9728NZ

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)

1. Proefpersoon tekent en dateert een formulier voor geïnformeerde toestemming (informed consent form, ICF).
2. Bereid en in staat zich te houden aan de geplande bezoeken, het behandelingsplan, beperkingen van het onderzoek, laboratoriumtests, richtlijnen voor anticonceptie en andere onderzoeksprocedures.
3. Proefpersonen (mannen en vrouwen) van 18 jaar of ouder op het moment van het tekenen van de geïnformeerde toestemming.
4. Ontvangen een IVA-behandeling zonder onderbrekingen, gedurende ten minste 28 dagen voorafgaand aan de screening.
5. Verdraagt de IVA-behandeling zoals beoordeeld door de onderzoeker.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgeschiedenis van een comorbiditeit die, naar de mening van de onderzoeksarts, de resultaten van het onderzoek kunnen verwarren of een extra risico kunnen vormen bij het toedienen van het onderzoeksmiddel aan de proefpersoon.
2. Voorgeschiedenis van klinisch significante cirrose met of zonder portale hypertensie.
3. Elk van de volgende afwijkende laboratoriumwaarden bij de screening:
 - * Hemoglobine <10 g/dl
 - * Totaal bilirubine *2 × bovengrens van normaal (upper limit of normal, ULN)

- * Aspartaattransaminase (AST), alaninetransaminase (ALT), gammaglutamyltransferase (GGT) of alkalinefosfatase (ALP) *3 × ULN
- * Afwijkende nierfunctie, gedefinieerd als glomerulaire filtratiesnelheid *50 ml/min/1,73 m² (berekend met behulp van de onderzoeksvergelijking voor wijziging van dieet bij nierziekte (modification of diet in renal disease))10,11 bij proefpersonen *18 jaar oud
- 4. Een acute infectie van de bovenste of onderste luchtwegen, pulmonale exacerbatie of veranderingen in de behandeling (waaronder antibiotica) voor sinopulmonale ziekte binnen 28 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.
- 5. Longinfectie met organismen geassocieerd met een snellere afname van de longstatus (bijv. Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa en Mycobacterium abscessus). Bij proefpersonen met een voorgeschiedenis van een positieve kweek zal de onderzoeksarts de volgende criteria toepassen om vast te stellen of de proefpersoon vrij is van infectie met dergelijke organismen:
 - * De proefpersoon heeft geen kweek van de ademhalingswegen gehad die positief was voor deze organismen in de 12 maanden voorafgaand aan de datum van geïnformeerde toestemming.
 - * De proefpersoon heeft binnen de 12 maanden voorafgaand aan de datum van geïnformeerde toestemming ten minste 2 kweeken van de ademhalingswegen gehad die negatief waren voor dergelijke organismen, waarbij de eerste en de laatste van deze organismen ten minste 3 maanden uit elkaar liggen, en de meest recente binnen 6 maanden vóór de datum van geïnformeerde toestemming.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	2

Type: Verwachte 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: na
Generieke naam: Deutivacaftor

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-05-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-09-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-10-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-10-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-12-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-05-2020

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2018-003970-28-NL
CCMO	NL69639.091.19
Ander register	tbd