

Met mini-darmpjes medicijnen zoeken voor patiënten met een zeldzame vorm van CF

Gepubliceerd: 28-08-2018 Laatst bijgewerkt: 15-05-2024

Identificeren van de voorspeld beste klinisch reagerende en niet klinisch reagerende patiënten (gebaseerd op organoid-reactie) op een of meer, studie-medicijnen. De 81 geïdentificeerde proefpersonen met de beste organoid reactie en 27 proefpersonen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48963

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Deel 1 HIT-CF Project: Organoid Studie

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Luchtwegaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Cystic Fibrosis, Taaislijmziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Europese Unie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CF, CFTR modulatoren, Organoids, Zeldzame mutaties

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Intestinale organoid reactie van 500 patiënten op 3 verschillende medicijnen (of combinaties van medicijnen) van verschillende farmaceutische bedrijven, gesorteerd op beste reactie per medicijn.

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cystic Fibrose (CF) word veroorzaakt door mutaties in het *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)* kanaal. Om de functie van dit complexe chloride kanaal te herstellen, zijn normaal gezien twee a drie medicijnen met verschillend werkingsmechanismen nodig. Zeven Biotech bedrijven en twee farmaceutische bedrijven hebben een of meer CF-compounds in ontwikkeling. Al deze bedrijven richten hun medicijn-ontwikkeling op patiënten met CF die de F508del mutatie dragen, aanwezig in ongeveer 80% van de CF-patiënten, of een zogenaamde gating mutatie hebben, aanwezig in ongeveer 5% van de CF patiënten (gating mutaties resulteren in een verminderde opening van het CFTR kanaal in de celwand wat een beperkte stroom van chloride ionen door het CFTR kanaal geeft). Hoewel CF een mono-genetische ziekte is, dragen de 15% overgebleven patiënten meer dan 1800 verschillende zeldzame en meestal niet-gekaracteriseerde mutaties. Het is onbekend wie van deze patiënten zal reageren op welke van de medicijnen die nu in ontwikkeling zijn. Onze hypothese is dat we een aantal patiënten met een zeldzame mutatie kunnen identificeren die klinisch baat hebben bij de medicijnen die momenteel in ontwikkeling zijn, door het testen van deze medicijnen op individuele intestinale organoids (mini-darmpjes).

Om deze hypothese te onderzoeken hebben we het HIT-CF project ontwikkeld. De kern van het project bestaat uit een tweefasen benadering om patiënten te vinden die vallen buiten de bestaande indicatie voor de medicijnen, maar toch baat kunnen hebben bij een therapie met CFTR-modulatoren. De eerste fase is het

testen van nieuwe CFTR modulatoren (en combinaties van deze CFTR modulatoren) op organoids van 500 Europese CF patiënten met een zeldzame mutatie, om zo patiënten te vinden waarvan we voorspellen dat ze klinisch baat gaan hebben van CFTR modulerende therapieën.

De tweede fase is het evalueren van het klinisch effect van deze CFTR modulatoren in een van drie klinische studies in een zogenaamde *3-armed platform trial*, waarin we het effect bestuderen van 3 verschillende (of een combinatie van) CFTR modulatoren in de patiënten die in de eerste stap zijn geïdentificeerd op basis van hun organoid response.

Deze studie, de Organoid studie, is de eerste stap in het HIT-CF project, namelijk het testen van nieuwe CFTR modulatoren op organoids van 500 patiënten met CF, en het identificeren van in vitro responders om te includeren in de vervolg trials. De klinische vervolg trials zijn aparte protocollen en maken dus geen deel uit van deze studie. Hoewel we wel de totale omvang van het project in dit protocol beschrijven.

Doel van het onderzoek

Identificeren van de voorspeld beste klinisch reagerende en niet klinisch reagerende patiënten (gebaseerd op organoid-reactie) op een of meer, studie-medicijnen. De 81 geïdentificeerde proefpersonen met de beste organoid reactie en 27 proefpersonen met een lage organoid reactie komen in aanmerking voor één van de klinische vervolgstudies waarin die medicijnen worden onderzocht.

Onderzoeksopzet

De Organoid Studie is een internationale multicenter interventie studie. Bij iedere proefpersoon worden rectale bipten afgenomen om patiënt-specifieke organoids van te groeien. De studie wordt uitgevoerd in 500 proefpersonen met CF die onder behandeling zijn in CF-centra in Europa. Onderzoeksmedicatie zal worden getest op elke organoid in een van de deelnemende academische laboratoria (Utrecht, Leuven en Lissabon). Van de 50 best reagerende organoids per academisch laboratorium zullen de medicatietesten worden herhaald in het laboratorium van het HUB, en de uitkomst van deze in-vitro testen zullen worden gerapporteerd. De studieduur per proefpersoon bestaat uit 1 studievizite (de dag van de biptafname), maar we verwachten dat de totale studieduur ongeveer 2 jaar zal zijn.

Inschatting van belasting en risico

De enige interventie die plaatsvindt is het nemen van rectale bipten. Het nemen van bipten met behulp van forceps gedurende een endoscopie heeft een zeer laag risico op complicaties. In een recent gepubliceerd artikel is de veiligheid van deze procedure geëvalueerd. Er zijn geen grote complicaties gerapporteerd bij het onderzoeken van 353 procedures. 1 patiënt klaagde over buikpijn na de

procedure, maar was na 4 uur weer klachtenvrij.

Het nemen van bipten met behulp van een rectumzuigbipt heeft een zeer laag risico op complicaties. Friedman et al. hebben recent een literatuurstudie gedaan, waarin het risico op complicaties 0.63% is. Persisterende rectale bloedingen was de meest voorkomende complicatie met een incidentie van 0.5%. Het artikel zegt dat in jonge kinderen (<1 jaar) het risico relatief hoger is.

We voeren dit onderzoek uit bij volwassen* proefpersonen.

Het potentiële voordeel voor de proefpersoon kan deelname zijn aan de klinische trial en mogelijke voortzetting van de behandeling met de studiemedicatie, indien de studie succesvol is. De proefpersonen van deze studie zijn momenteel niet betrokken bij de ontwikkeling van nieuwe medicatie, daarom kan dit een unieke mogelijkheid zijn voor deze proefpersonen om toegang te krijgen tot CFTR modulerende behandelingen.

*16 of 18 jaar afhankelijk van de geldende wet- en regelgeving per land

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3584EA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3584EA
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)

1. Man of vrouw met bevestigde diagnose CF. De proefpersoon heeft een van de volgende:
 - o Een of meer karakteristieke fenotypische klachten, zoals chronische hoest en sputumproductie, persisterende radiografische abnormaliteiten in de long; of luchtweg obstructie uitend in wheezing (piepen) en *air trapping*; of een broer of zus met CF; of een positieve hiepruk test;
2. Een verhoogde zweet chloride concentratie (> 60 mmol/L) gemeten via pilocarpine iontophoresis (vastgelegd in het medisch dossier van de patient)
3. Volwassen leeftijd* op de datum van het tekenen van het informed consent formulier.
*16 of 18 jaar afhankelijk van de in het land geldende wet- en regelgeving
4. Getekend informed consent formulier (ICF).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Proefpersoon heeft minstens een van de volgende CFTR-mutaties:
F508del, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R, R117H, A455E, 3849+10kbC>T
2. Proefpersoon heeft een combinatie van twee (2) van de volgende CFTR-mutaties:
G542X, 1717-1G>A, 621+1G>T, 3120+1G>A, 1898+1G->A, CFTRdele2,3 en 2183AA->G
3. Voorgeschiedenis van welke co morbiditeit dan ook gevonden bij de screeningsvisite die, naar de mening van de onderzoeker, een extra risico oplevert aan de proefpersoon wanneer hij studiemedicatie gaat innemen in de volgende klinische studie (deel 2 HIT-CF project).
Bijvoorbeeld lever cirrose met portale hypertensie;
4. Longtransplantatie in de voorgeschiedenis.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	22-10-2018
Aantal proefpersonen:	75
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 24027
Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL65123.041.18
OMON	NL-OMON24027