

Een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, fase 3b-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor bij proefpersonen met cystische fibrose van 6 tot en met 11 jaar die heterozygoot zijn voor de F508del-mutatie en een minimale functiemutatie (F/MF)

Gepubliceerd: 01-05-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Primaire doelstellingen: Het beoordelen van de werkzaamheid van ELX/TEZ/IVA bij proefpersonen van 6 t/m 11 jaar met CF, heterozygoot voor F508del en een MF-mutatie (F/MF). Secundaire doelstellingen: • Het beoordelen van de FD van ELX/TEZ/IVA • Het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Respiratoire aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49334

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Studie naar ELX/TEZ/IVA bij personen met CF en F/MF-genotypen

Aandoening

- Respiratoire aandoeningen, congenitaal

- Luchtwegaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Cystische Fibrose, Taaislijmziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vertex Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Vertex Pharmaceuticals Inc. is sponsor for this study

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cystische Fibrose, Fase 3b

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Absolute verandering in de longklaringsindex_{2,5} (LCI_{2,5}) van de uitgangswaarde tot en met week 24

Secundaire uitkomstmaten

- Absolute verandering in SwCl van de uitgangswaarde tot en met week 24
- Veiligheids- en verdraagbaarheidsbeoordelingen op basis van bijwerkingen

(AE*s), klinische laboratoriumwaarden, standaard 12-afleidingen

elektrocardiogrammen (ecg*s), vitale parameters, pulsoximetrie

Toelichting onderzoek**Achtergrond van het onderzoek**

Cystische fibrose (CF) is een autosomaal recessieve chronische ziekte met ernstige morbiditeit en frequente vroegtijdige sterfte. CF treft meer dan 70.000 mensen wereldwijd¹ (ongeveer 31.000 in de VS² en 48.000 in de EU). Op basis van de prevalentie ervan kwalificeert CF zich als een weesziekte. CF wordt veroorzaakt door verminderde hoeveelheid en/of werking van het CFTR-eiwit door mutaties in het CFTR gen. CFTR is een ionkanaal dat de stroom

van chloride en andere ionen regelt in epithelia in verschillende weefsels, inclusief de longen, alvleesklier en andere gastro-intestinale organen en zweetklieren. Verminderde CFTR-hoeveelheid of -functie resulteert in het falen van het reguleren van chloridetransport in deze weefsels wat leidt tot de multisysteem pathologie geassocieerd met CF. In de longen wordt vermoed dat obstructie van de luchtwegen met dik slijm, ontstaan van een chronische bacteriële infectie in de luchtwegen en beschadigende ontstekingsreacties allemaal een rol spelen bij het ontstaan van onomkeerbare structurele veranderingen in de longen, wat leidt tot respiratoir falen. Progressief verlies van longfunctie is de belangrijkste doodsoorzaak. De meest voorkomende ziekteveroorzakende CFTR-mutatie is F508del. Ongeveer 85% heeft ten minste 1F508del allel.

Op basis van het begrip van de moleculaire defecten veroorzaakt door 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 (kanaalgating activiteit) van het CFTR-eiwit dat aan het celoppervlak wordt afgeleverd om ionentransport te verbeteren. Met verschillende werkingsmechanismen, verhoogt een combinatie van correctors en potentiators F508del CFTR-gemedieerde chloridetransport meer dan elk type modulator alleen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

Het beoordelen van de werkzaamheid van ELX/TEZ/IVA bij proefpersonen van 6 t/m 11 jaar met CF, heterozygoot voor F508del en een MF-mutatie (F/MF).

Secundaire doelstellingen:

- Het beoordelen van de FD van ELX/TEZ/IVA
- Het beoordelen van de veiligheid van ELX/TEZ/IVA

Onderzoeksofzet

Dit is een fase 3b, gerandomiseerd, placebogecontroleerde studie van elxacaftor, tezacaftor en ivacaftor.

De studie bestaat uit 3 periodes:

- Screeningsperiode
- Behandelingsperiode
- Opvolgingsperiode

Screeningsperiode:

De screeningsperiode kan tot 4 weken duren

Behandelingsperiode:

De behandelingsperiode kan tot 24 weken duren

Opvolgingsperiode:

De opvolgingsperiode kan tot 4 weken duren. Dit bezoek zal ongeveer 28 (± 7) dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel plaatsvinden

Onderzoeksproduct en/of interventie

Actief bestanddeel: ELX (VX 445)/TEZ (VX 661)/IVA (VX 770) Activiteit: CFTR-corrector, CFTR-corrector en CFTR-potentiator Sterkte en toedieningsweg: • 50 mg ELX/25 mg TEZ/37,5 mg IVA vaste dosiscombinatie (FDC) tabletten voor orale toediening • 100 mg ELX/50 mg TEZ/75 mg IVA FDC tabletten voor orale toediening Actief bestanddeel: IVA (VX 770) Activiteit: CFTR-potentiator Sterkte en toedieningsweg: • 75-mg IVA- tablet voor orale toediening • 150-mg IVA-tablet voor orale toediening Het onderzoeksgeneesmiddel moet om de 12 uur (± 2 uur) worden ingenomen. De deelnemer neemt $\geq$ s ochtends 2 tabletten en $\geq$ s avonds 1 tablet. Het onderzoeksgeneesmiddel moet binnen 30 minuten na het begin van een maaltijd of vetrijke snack worden ingenomen.

Inschatting van belasting en risico

Risico's geassocieerd met de drievoudige combinatiebehandeling VX-445 (elexacaftor; ELX)/Tezacaftor (TEZ)/Ivacaftor (IVA) (aangeduid als VX-445/TEZ/IVA):

Tot op heden is ELX/TEZ/IVA in klinische onderzoeken toegediend aan meer dan 500 deelnemers met cystische fibrose. Daarnaast is ELX alleen of in combinatie met TEZ/IVA toegediend aan ongeveer 200 gezonde vrijwilligers.

De bijwerkingen geassocieerd met ELX/TEZ/IVA worden vermeld of beschreven in de onderstaande tekst. Voor de vermelde bijwerkingen worden de percentages weergegeven van mensen met cystische fibrose die deze bijwerkingen in een groot onderzoek hebben ervaren.

- Hoofdpijn (17%)
- Diarree (13%)
- Infecties van de bovenste luchtwegen (gewone verkoudheid) (12%)
- Verhoging van leverenzymen in het bloed (kan een teken zijn van een leverprobleem) (11%)
- Uitslag (11%)
- Buikpijn (10%)
- Neusverstopping (9%)
- Verhoging van bloedenzym met de naam creatinefosfokinase (kan een teken zijn van een spierprobleem) (9%)
- Loopneus (8%)

Risico*s van geneesmiddeleninteractie (geneesmiddelen die met elkaar werken of elkaar tegenwerken):

Vrijwel alle geneesmiddelen kunnen bijwerkingen veroorzaken. Vele daarvan zijn licht, maar sommige kunnen levensbedreigend worden als deze niet worden behandeld. De combinatie van het onderzoeksgeneesmiddel en andere medicijnen, voedingssupplementen, natuurlijke remedies en vitamines kan schadelijk zijn. Het is erg belangrijk dat de deelnemer de onderzoeksarts vertelt over elk(e) medicijn, voedingssupplement, natuurlijke remedie en vitamine die hij of zij gebruikt, of veranderingen in wat hij of zij inneemt tijdens deelname aan het onderzoek. Er zijn bepaalde kruidenmedicijnen zoals sint-janskruid en bepaalde vruchten en vruchtensappen (zoals grapefruit of producten die daarvan zijn gemaakt) die tijdens het onderzoek niet genomen mogen worden.

Onbekende risico*s

Er kunnen bijwerkingen voorkomen die nog niet bekend zijn.

Bij sommige onderzoeksdeelnemers die werden behandeld met de drievoudige combinatietherapie VX-445 (elexacaftor; ELX)/TEZ/IVA, werden hoge leverenzymen (ALT of AST genaamd) in het bloed waargenomen. Als uw kind in dit onderzoek een hoog gehalte aan deze enzymen heeft, moet uw kind mogelijk het onderzoeksmiddel stopzetten. Deze abnormale leverenzymen kunnen mogelijk verbeteren nadat gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel is gestopt. In een aantal ernstige gevallen kunnen hoge leverenzymen een teken zijn van leverbeschadiging en permanent worden of zelfs levensbedreigend zijn. Tijdens het onderzoek zal er afgenomen worden om 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. t.

Bij sommige kinderen of adolescenten die werden behandeld met IVA-bevattende middelen, werd een afwijking van de ooglenzen (cataract) opgemerkt. Een verband tussen deze geneesmiddelen en cataracten is onzeker, maar kan niet worden uitgesloten. De onderzoeksarts kan voorafgaand aan en tijdens de behandeling met het onderzoeksmiddel oogonderzoeken uitvoeren.

Bij sommige onderzoeksdeelnemers die werden behandeld met de drievoudige combinatietherapie VX-445/TEZ/IVA werd een stijging van de bloeddruk waargenomen. De bloeddruk wordt tijdens het onderzoek gecontroleerd.

Bij sommige onderzoeksdeelnemers die werden behandeld met de drievoudige combinatietherapie VX-445/TEZ/IVA werd huiduitslag waargenomen. Bij onderzoeksdeelnemers die werden behandeld met VX-445/TEZ/IVA, kwam huiduitslag vaker voor bij vrouwen, vooral bij diegene die hormonen gebruikten om zwangerschap te voorkomen. In sommige gevallen was de huiduitslag ernstig, vereiste behandeling of leidde tot stopzetting van VX445/TEZ/IVA. De uitslag

werd beter nadat gebruik van het onderzoeksmiddel was gestopt.

Het onderzoeksgeneesmiddel kan een zeer kleine hoeveelheid lactose bevatten, een suiker dat 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 tests

- Spirometrie: als de longen worden getest, kan de deelnemer tijdens of na de test de behoefte voelen om te hoesten of kortademig worden.
- Afnemen van bloedmonsters: als het bloed met een naald wordt afgenomen, kan de prik onaangenaam zijn. Het zal korte tijd pijn doen en soms kan de plek waar de naald werd ingebracht gevoelig zijn of er blauw uitzien. Sommige kinderen kunnen duizelig worden, misselijk worden of flauwvallen als hun bloed wordt afgenomen. Er bestaat een klein risico op infectie.
- ECG: het kan pijn doen als de onderzoeksarts de plakkers verwijderd, net als bij het verwijderen van een pleister.
- Zweetchloridetest: de zweetest kan tintelingen veroorzaken op de huid waar de plakstrips worden geplaatst. In sommige gevallen kunnen blaasachtige 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.
- Uitwassing met meerdere ademhalingen: er zijn geen bekende risico's verbonden aan dit onderzoek. Er zijn geen bijwerkingen bekend bij het ademen van pure zuurstof. Als de deelnemer zich tijdens de test ongemakkelijk voelt, kan uw kind de neusklem en het mondstuk verwijderen. Als dit het geval is, wordt de test gestopt en er worden geen verdere onderzoeken uitgevoerd.

Contactpersonen

Publiek

Vertex Pharmaceuticals

Van Swietenlaan 6
Groningen 9728 NZ
NL

Wetenschappelijk

Vertex Pharmaceuticals

Van Swietenlaan 6
Groningen 9728 NZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Heterozygoot zijn voor F508del mutatie en een minimale functie CFTR mutatie (F/MF)
- Geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV1)-waarde van $\geq 70\%$ van de verwachte normaalwaarde voor leeftijd, geslacht en lengte

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Klinisch significante levercirrose met of zonder portale hypertensie
- Longinfectie met organismen geassocieerd met een snellere afname van de longstatus
- Transplantatie van een vast orgaan of hematologische transplantatie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	03-08-2020
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ivacaftor
Generieke naam:	VX-770
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	n/a
Generieke naam:	VX-445 / TEZ / IVA

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-07-2020

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	31-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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
Ander register	NCT04353817
EudraCT	EUCTR2019-003554-86-NL
CCMO	NL73340.078.20