

Het effect van de pancreasfunctie op de farmacokinetiek van ivacaftor in patiënten met cystische fibrose

Gepubliceerd: 12-05-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Onze primaire doelstelling van deze studie is:- Het evalueren of een goed werkende pancreas voor een hogere absorptie van en blootstelling aan ivacaftor zorgt dan een niet goed werkende pancreas in patiënten met CF. Dit wordt gedaan door de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51011

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IPAI

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten

Synoniemen aandoening

Cystische Fibrose, taaislijmziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HagaZiekenhuis

Overige ondersteuning: Er zijn diverse subsidies aangevraagd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cystische Fibrose, Farmacokinetiek, Ivacaftor, Pancreasfunctie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Farmacokinetische parameters voor absorptie van en blootstelling aan ivacaftor (AUC, Tmax, Cmax en T*) voor pancreas sufficiënte en pancreas insufficiënte CF patiënten.

Secundaire uitkomstmaten

- Farmacokinetische parameters voor absorptie van en blootstelling aan ivacaftor (AUC, Tmax, Cmax en T*) voor pancreas insufficiënte patiënten met en zonder pancreas enzymen. De RAUC van ivacaftor (AUC bij gebruik van pancreas enzymen gedeeld door de AUC zonder gebruik van pancreas enzymen) voor pancreas insufficiënte patiënten.

- Het aantal adverse en serious adverse events

Andere studieparameters:

- Leeftijd
- Geslacht
- Lengte
- Gewicht
- Body mass index (BMI)
- Fat free mass index (FFMI)
- Gebruik van co-medicatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cystische Fibrose (CF) is de meest voorkomende levensbekortende erfelijke ziekte onder de Kaukasische populatie. De ziekte wordt veroorzaakt door mutaties in het gen dat codeert voor de cystische fibrose transmembraangeleidingsregulator (CFTR). Een verstoring in het productieproces of het functioneren van de CFTR zorgt ervoor dat verschillende orgaansystemen niet meer goed werken. Hierdoor ontstaan overwegend longproblemen, zoals bronchiëctasiën, obstructie van de kleine luchtwegen en progressieve ademhalingsstoornis. Andere organen die aangetast kunnen worden zijn de lever, de alveesklier, en de zaadleider. Problemen in deze organen zorgen voor een verminderde kwaliteit van leven en verkorte levensverwachting van CF patiënten.

Recentelijk zijn er medicijnen op de markt gekomen die zich richten op mutatie-specifieke defecten van het CFTR-eiwit. Dit zijn de potentiators (ivacaftor) die het opengaan van het chloorkanaal verbeteren en de correctors (lumacaftor, tezacaftor, elexacaftor) die fouten in de verwerking van het CFTR-eiwit herstellen. In 2018 is symkevi, een combinatie van tezacaftor en ivacaftor, op de markt gekomen voor CF patiënten met een homozygote Phe508del mutatie. Tegenwoordig is symkevi ook geregistreerd voor CF patiënten die een heterozygote Phe508del mutatie met een minimale CFTR restfunctie mutatie hebben. De standaard dagelijkse voorgeschreven hoeveelheid medicijnen voor symkevi is één tablet tezacaftor/ivacaftor (100 mg/ 150 mg) *s ochtends en één tablet ivacaftor (150 mg) *s avonds. Het doseeradvies is hetzelfde voor pancreas insufficiënte patiënten als voor pancreas sufficiënte patiënten. Het grootste deel van de CF patiënten is pancreas insufficiënt en ondanks behandeling met pancreasenzymen is er nog steeds sprake van vetmalabsorptie. Tezacaftor/ivacaftor wordt direct vanuit de maag geabsorbeerd, wanneer deze wordt toegediend als orale dosis. Het wordt geadviseerd om ivacaftor met vetbevattend voedsel in te nemen, aangezien hiermee de blootstelling aan ivacaftor verhoogd wordt.

Wij hebben recentelijk de farmacokinetiek van ivacaftor in mensen met cystische fibrose en gezonde vrijwilligers bestudeerd (artikel is recent ingediend). Onze data liet een hogere blootstelling aan ivacaftor in gezonde vrijwilligers zien dan in CF patiënten. Alle CF patiënten waren pancreas insufficiënt. Wij veronderstellen daarom dat het waargenomen verschil in blootstelling komt door een insufficiënte pancreas, die ervoor zorgt dat er een lagere en langzamere opname van ivacaftor is. In deze studie zal het effect van de pancreasfunctie op de absorptie en blootstelling van ivacaftor in CF patiënten worden onderzocht door farmacokinetische parameters van pancreas insufficiënte CF patiënten te vergelijken met die van pancreas sufficiënte CF patiënten. Daarnaast zal het effect van pancreasenzymen op de opname van ivacaftor worden

onderzocht. Hierbij verwachten wij dat een goed werkende alvleesklier voor een hogere opname van en blootstelling aan ivacaftor zorgt dan een niet goed werkende alvleesklier. Hiermee hopen wij inzicht te krijgen of huidige doseeradviezen herzien dienen te worden.

Doel van het onderzoek

Onze primaire doelstelling van deze studie is:

- Het evalueren of een goed werkende pancreas voor een hogere absorptie van en blootstelling aan ivacaftor zorgt dan een niet goed werkende pancreas in patiënten met CF. Dit wordt gedaan door de farmacokinetische parameters van ivacaftor in pancreas sufficiënte patiënten te vergelijken met die van pancreas insufficiënte patiënten.

Onze secundaire doelstellingen zijn:

- Het evalueren of toediening van pancreas enzymen voor een hogere absorptie van en blootstelling aan ivacaftor zorgt dan geen toediening van pancreas enzymen in pancreas insufficiënte CF patiënten.
- Het vaststellen van het aantal adverse events en serious adverse events.

Onderzoeksopzet

Deze studie zal een mono-centrische studie zijn.

Inschatting van belasting en risico

Pancreas sufficiënte patiënten zullen het ziekenhuis 2 keer bezoeken en pancreas insufficiënte patiënten 3 keer. Alle patiënten zullen gescreend worden tijdens de eerste visite. Deze visite duurt ongeveer 2 uur. Bloed zal afgenomen worden op 7 vaststaande tijdstippen (7 x 15 ml bloed) via een perifere veneuze katheter tijdens de tweede en derde (als van toepassing) visite. Deze visites zullen 8-9 uur duren.

Wij beschouwen dit niet als een risicovol onderzoek. De medicijnen (tezacaftor/ivacaftor en amylase/lipase/protease (creon 10.000)) die de patiënten zullen innemen tijdens deze studie zijn allemaal goedgekeurd door de FDA en EMA en worden al dagelijks gebruikt door de patiënten. De gebruikte hoeveelheid medicijnen zal niet de geregistreerde hoeveelheid medicijnen overschrijden. Het missen van 1 dosis pancreas enzymen kan leiden tot kortdurende milde buikklachten.

Contactpersonen

Publiek

HagaZiekenhuis

Els Borst-Eilersplein 275
Den Haag 2545AA
NL

Wetenschappelijk

HagaZiekenhuis

Els Borst-Eilersplein 275
Den Haag 2545AA
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)

- Een getekend geïnformeerd toestemmingsformulier
- 18 jaar of ouder tijdens het tekenen van het geïnformeerde toestemmingsformulier
- Diagnose van cystische fibrose via genotype analyse
- Huidig gebruik van tezacaftor/ivacaftor in combinatie met ivacaftor
- Als pancreas insufficiënt, dan huidig gebruik amylase/lipase/protease, creon 10.000

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Het gebruik van medicijnen waarvan bekend is dat de medicijnen invloed hebben op het CYP3A enzym (inducers en inhibitors)
- Pulmonale exacerbatie die heeft geleid tot een ziekenhuisopname in de maand voor studiedeelname (gedefinieerd als het nodig hebben van intraveneuze antibiotica)
- Zwanger zijn of borstvoeding geven

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: 31-05-2021

Aantal proefpersonen: 20

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-05-2021

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
CCMO	NL77001.058.21