

Een open-label fase 3-onderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor bij proefpersonen met cystische fibrose met niet-F508del-CFTR-genotypen

Gepubliceerd: 01-06-2022 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515637-14-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van elexacaftor (ELX)/tezacaftor (TEZ)/ivacaftor (IVA)

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51429

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Studie naar de veiligheid, werkzaamheid van ELX/TEZ/IVA bij personen

Aandoening

- Respiratoire aandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Cystische Fibrose, taaislijmziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vertex Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cystische fibrose, Fase 3, Veiligheid, Werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid en verdraagbaarheid op basis van bijwerkingen (AE's), klinische laboratoriumwaarden,

ECG's, vitale parameters en pulsoximetrie

Secundaire uitkomstmaten

ALLEEN VOOR PART A:

- Absolute verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in percentage voorspeld geforceerd uitademingsvolume in 1 seconde (ppFEV1)
- Absolute verandering in zweetchloride (SwCl) ten opzichte van de uitgangswaarde
- Absolute verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de ademhalingsdomeinscore (RD) van de aangepaste vragenlijst voor cystische fibrose (CFQ-R)
- Absolute verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van body mass index (BMI)
- Absolute verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van gewicht
- Aantal pulmonale exacerbaties (PEX)

Andere eindpunten

-Absolute verandering ten opzichte van baseline in BMI z-score (proefpersonen = 20 jaar

leeftijd)

-Absolute verandering ten opzichte van baseline in gewicht z-score

(proefpersonen = 20 jaar

van leeftijd)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cystische fibrose (CF) is een zeldzame autosomaal recessieve ziekte met ernstige, chronisch invaliderende morbiditeiten en hoge vroegtijdige sterfte waarvoor momenteel geen genezing mogelijk is. CF treft meer dan 80.000 mensen wereldwijd,¹⁻⁴ waaronder meer dan 49.000 mensen in de EU.²

CF wordt veroorzaakt door een afgenomen hoeveelheid en/of functie van het CFTR-eiwit als gevolg van mutaties in het CFTR-gen.⁵ CFTR is een ionenkanaal dat de stroom van chloride en andere ionen regelt in epithelia in verschillende weefsels, waaronder de longen, alvleesklier en andere gastro-intestinale organen, en zweetklieren.⁶ Verminderde CFTR-hoeveelheid of -functie resulteert in het niet reguleren van chloridetransport in deze weefsels, leidend tot de multisysteempathologie geassocieerd met CF.⁷ Progressief verlies van longfunctie is de belangrijkste doodsoorzaak.⁸

De meest voorkomende ziekteveroorzakende mutatie is F508del: ongeveer 85% van de personen in de VS¹ en 80% van de personen in Europa² hebben ten minste één F508del-mutatie. In de EU komen patiënten met één F508del-mutatie in aanmerking voor behandeling met de CFTR-modulator ELX/TEZ/IVA (Kaftrio*/Trikafta*). Het ELX/TEZ/IVA-regime is het eerste geneesmiddel dat klinisch voordeel aantoonde bij patiënten met een enkele F508del-mutatie, ongeacht de mutatie op het tweede allel. Het fase 3-programma bij proefpersonen met CF van 6 jaar en ouder toonde aan dat behandeling met ELX/TEZ/IVA resulteert in aanzienlijke verbeteringen in longfunctie, CFTR-functie en voedingsstatus in deze populatie, en over het algemeen veilig was en goed verdragen werd met een laag percentage stopzetting van de behandeling.

Het ELX/TEZ/IVA-hoofdprogramma in fase 3 toonde werkzaamheid aan bij proefpersonen die ten minste één F508del-mutatie hebben; er is echter aangetoond dat meer dan 160 extra CFTR-mutaties reageren op ELX/TEZ/IVA in

vitro. CF-patiënten met deze mutaties hebben momenteel geen geïndiceerde CFTR-modulatorbehandeling in de EU; toch wordt verwacht dat klinisch voordeel uit ELX/TEZ/IVA wordt gehaald op basis van (1) de huidige kennis van de biologie van de CFTR-mutaties (2) het bekende mechanisme waardoor CFTR-modulatoren werken op defecte CFTR-eiwitten die deze mutaties bevatten (3) het in vitro bewijs dat de respons van deze eiwitten voor ELX/TEZ/IVA aantoont en (4) de vastgestelde relatie tussen in vitro responsiviteit en klinisch voordeel.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515637-14-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van elexacaftor (ELX)/tezacaftor (TEZ)/ivacaftor (IVA)

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label fase 3-onderzoek in meerdere centra voor proefpersonen die het laatste bezoek in de behandelingsperiode van een hoofdonderzoek hebben voltooid en voldoen aan de geschiktheidscriteria.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Werkzame stof onderzoeksgeneesmiddel: ELX (VX 445)/TEZ (VX 661)/IVA (VX 770) Activiteit: ELX en TEZ zijn CFTR-correctoren; IVA is een CFTR-potentiator Sterkte en toedieningsweg: ELX/TEZ/IVA vaste dosiscombinatie (FDC) tabletten voor orale toediening in de volgende sterktes: • ELX 100 mg/TEZ 50 mg/IVA 75 mg • ELX 50 mg/TEZ 25 mg/IVA 37,5 mg Actief bestanddeel: IVA (VX-770) Activiteit: CFTR-potentiator Sterkte en toedieningsweg: IVA-tabletten voor orale toediening in de volgende sterktes: • IVA 150 mg • IVA 75 mg

Inschatting van belasting en risico

Risico*s geassocieerd met de drievoudige combinatiebehandeling elexacaftor (ELX)/tezacaftor (TEZ)/ivacaftor (IVA) (aangeduid als ELX/TEZ/IVA):

Tot op heden is ELX/TEZ/IVA in klinische onderzoeken toegediend aan meer dan 600 deelnemers met cystische fibrose van 6 jaar en ouder. Daarnaast werd 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 in een groot onderzoek die deze bijwerkingen 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%)
- verstopte neus (9%)
- verhoging van bloedenzym met de naam creatinefosfokinase (kan een teken zijn van een spierprobleem) (9%)
- loopneus (8%)

Veiligheidscontrole in dit onderzoek:

Bij sommige onderzoeksdeelnemers die werden behandeld met de drievoudige combinatietherapie ELX/TEZ/IVA werden hoge leverenzymen in het bloed waargenomen. Verhoogde leverenzymen kunnen een teken zijn van leverletsel. Deze abnormale leverenzymen kunnen mogelijk verbeteren nadat gebruik van het onderzoeksmiddel is gestopt.

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.

In ernstige gevallen kan belangrijke leverschade permanent worden en zelfs levensbedreigend zijn. Bij patiënten met gevorderde leverziekte (bijvoorbeeld cirrose en/of portale hypertensie) is er een groter risico op verslechtering van de leverfunctie. De verslechtering van de leverfunctie kan leiden tot een noodzaak voor levertransplantatie.

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.

Bij sommige onderzoeksdeelnemers die werden behandeld met de drievoudige combinatietherapie ELX/TEZ/IVA werd een stijging van de bloeddruk gezien.

Bij sommige onderzoeksdeelnemers die werden behandeld met de drievoudige combinatietherapie ELX/TEZ/IVA werd uitslag waargenomen. Bij onderzoeksdeelnemers die werden behandeld met ELX/TEZ/IVA, werd uitslag vaker waargenomen bij vrouwen, vooral bij vrouwen die hormonen namen om zwangerschap te voorkomen. In sommige gevallen was de uitslag ernstig, vereiste deze behandeling of leidde deze tot stopzetting van ELX/TEZ/IVA. De uitslag werd beter nadat het onderzoeksmiddel werd stopgezet.

Het onderzoeksmiddel kan een zeer kleine hoeveelheid lactose bevatten, een

suiker dat in zuivelproducten wordt aangetroffen. De hoeveelheid lactose in een enkele pil is ongeveer gelijk aan 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 geneesmiddelinteractie (geneesmiddelen die met of tegen elkaar werken):

Vrijwel alle geneesmiddelen kunnen bijwerkingen veroorzaken. Vele daarvan zijn licht, maar sommige kunnen levensbedreigend worden als deze niet worden behandeld. De combinatie van het onderzoeksmiddel en andere medicijnen, voedingssupplementen, natuurlijke remedies en vitamines kan schadelijk voor u zijn. Het is erg belangrijk dat u tijdens uw deelname aan het onderzoek uw onderzoeksarts vertelt over elk geneesmiddel, voedingssupplement, natuurlijke remedie en vitamine (en elke verandering). Er zijn bepaalde kruidenmedicijnen, zoals sint-janskruid en bepaalde vruchten en vruchtensappen (zoals grapefruit of producten die daarvan zijn gemaakt), die u tijdens het onderzoek niet mag nemen.

Onbekende risico*s:

Er kunnen bijwerkingen voorkomen die nog niet bekend zijn.

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

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. De proefpersoon (of de wettelijk aangewezen en bevoegde vertegenwoordiger van de proefpersoon) ondertekent en dateert een informatie- en toestemmingsformulier (ICF) en, indien van toepassing, een instemmingsformulier.
 2. Bereid en in staat zijn zich te houden aan de geplande bezoeken, het behandelingsplan, de beperkingen van het onderzoek, laboratoriumtests, richtlijnen voor anticonceptie (indien van toepassing) en andere onderzoeksprocedures.
 - Voor proefpersonen < 18 jaar oud: naar het oordeel van de onderzoeker moeten ouder of wettelijke voogd in staat zijn om de vereisten, beperkingen en instructies van het protocol te begrijpen en de ouder of wettelijke voogd moet ervoor kunnen zorgen dat de proefpersoon zich zal houden aan het onderzoek en het waarschijnlijk zal voltooien zoals gepland.
 3. Heeft toestemming voor een hoofdonderzoek niet ingetrokken.
 4. Deel A Voldoet aan ten minste 1 van de volgende criteria:
 - Voltooide behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel in een hoofdonderzoek.
 - Had onderbreking(en) van het onderzoeksgeneesmiddel in een hoofdonderzoek, maar voltooide de onderzoeksbezoeken tot het laatste gepland bezoek van de behandelingsperiode van een hoofdonderzoek.
- Deel B: Voldoet aan ten minste een van de volgende criteria:
- Afgeronde studie rugbehandeling in deel A
 - Onderbreking(en) van het onderzoeksgeneesmiddel gehad in deel A, maar voltooide studiebezoeken tot tot het laatste geplande bezoek van de behandelingsperiode van deel A
5. Bereid om een stabiel CF-behandelingsregime te blijven volgen (anders dan CFTR-modulatoren, tot en met voltooiing van de deelname aan het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgeschiedenis van een ziekte of een klinische aandoening die de resultaten van het onderzoek kunnen verwarren of een extra risico kunnen vormen bij het toedienen van onderzoeksgeneesmiddel(en) aan de proefpersoon.
2. Voorgeschiedenis van geneesmiddelintolerantie in het hoofdonderzoek die een extra risico zou zijn voor de proefpersoon.
(bijv., proefpersonen met een voorgeschiedenis van allergie of overgevoeligheid voor het onderzoeksmiddel).
3. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven. Vruchtbare vrouwen moeten een negatieve zwangerschapstest hebben bij het bezoek op dag 1 (in Deel A en Deel B) voorafgaand aan ontvangst van de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.
4. Huidige deelname aan een experimenteel geneesmiddelenonderzoek (anders dan een hoofdonderzoek). Deelname aan een niet-interventioneel onderzoek (waaronder observationele onderzoeken, registeronderzoeken, en onderzoeken waarvoor bloedafnames nodig zijn zonder toediening van een onderzoeksgeneesmiddel) en screening voor een ander onderzoek van Vertex is toegestaan.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	12-01-2023
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Elexacافتor/Tezacافتor/Ivacافتor
Generieke naam:	Elexacافتor/Tezacافتor/Ivacافتor
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ivacافتor
Generieke naam:	Ivacافتor
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2023
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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

CTIS

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

CTIS2024-515637-14-00

EUCTR2021-005914-33-NL

NCT05331183

NL81015.041.22