

Een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van ELX/TEZ/IVA bij proefpersonen met cystische fibrose 6 jaar en ouder met een niet-F508del ELX/TEZ/IVA-responsief CFTR-mutatie

Gepubliceerd: 23-02-2022 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Het beoordelen van de werkzaamheid en farmacodynamiek (FD) van ELX/TEZ/IVA

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51518

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Evaluatie van ELX/TEZ/IVA bij personen zonder F508del-mutatie

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: Fase 3, Veiligheid, Werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Absolute verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in percentage voorspeld geforceerd uitademingsvolume in 1 seconde (ppFEV1) tot en met week 24

Secundaire uitkomstmaten

- Absolute verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van SwCl tot en met week 24
- Absolute verandering in ademhalingsdomeinscore van de aangepaste vragenlijst voor cystische fibrose (Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory domain, CFQ-R RD) vanaf de uitgangswaarde tot en met week 24
- Absolute verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in body mass index (BMI) in week 24
- Absolute verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van gewicht in week 24
- Aantal pulmonale exacerbaties (PEX) tot en met week 24
- Veiligheids- en verdraagbaarheidsbeoordelingen op basis van AE's, klinische laboratoriumwaarden, ECG's, vitale parameters en pulsoximetrie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

2 - Een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek ter beoor ... 2-05-2025

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

CF wordt veroorzaakt door een verminderde hoeveelheid en/of functie van het CFTR-eiwit als gevolg van mutaties in het CFTR-gen. CFTR is een ionenkanaal dat de stroom van chloride en andere ionen over epitheel in verschillende weefsels reguleert, waaronder de longen, alvleesklier en andere gastro-intestinale organen, en zweetklieren. Verminderde CFTR-hoeveelheid of -functie resulteert in het niet reguleren van chloridetransport in deze weefsels, wat leidt tot de multisysteempathologie geassocieerd met CF. Progressief verlies van longfunctie is de belangrijkste doodsoorzaak.

De meest voorkomende ziekteveroorzakende mutatie is F508del: ongeveer 85% van de personen in de VS en 80% van de personen in Europa² heeft 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 waarvan een klinisch voordeel is aangetoond voor patiënten met een enkele F508del-mutatie, ongeacht de mutatie op de tweede allel. Het fase 3-programma bij proefpersonen met CF van 6 jaar en ouder toonde aan dat behandeling met ELX/TEZ/IVA aanzienlijke verbeteringen tot gevolg heeft in longfunctie, CFTR-functie, en voedingstoestand in deze populatie, en was over het algemeen veilig en goed verdragen met een laag percentage stopzetting van de behandeling.

De cruciale ELX/TEZ/IVA fase 3 toonde werkzaamheid bij proefpersonen met ten minste één F508del-mutatie. Er is echter aangetoond dat meer dan 160 extra CFTR-mutaties in vitro reageren op ELX/TEZ/IVA. CF-patiënten met deze mutaties hebben momenteel geen geïndiceerde CFTR-modulatorbehandeling in de EU, desalniettemin wordt van hen verwacht dat ze klinisch voordeel halen uit ELX/TEZ/IVA op basis van (1) het huidige begrip van de biologie van de CFTR-mutaties (2) het bekende mechanisme waardoor CFTR-modulatoren inwerken op defecte CFTR-eiwitten die deze mutaties bevatten (3) in vitro bewijs dat aangeeft dat deze eiwitten op ELX/TEZ/IVA reageren en (4) de vastgestelde relatie tussen in vitro responsiviteit en klinisch voordeel.

Doel van het onderzoek

Het beoordelen van de werkzaamheid en farmacodynamiek (FD) van ELX/TEZ/IVA

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind fase 3-onderzoek met parallelgroepen. Proefpersonen van 6 jaar en ouder met een in aanmerking komende niet-F508del ELX/TEZ/IVA-responsieve CFTR-mutatie en geen uitsluitende mutaties kunnen geschikt zijn voor inschrijving. Geschikte ELX/TEZ/IVA-responsieve mutaties omvatten minimale functie (MF)-achtige en residuele functie (RF)-achtige mutaties. Van MF-achtige mutaties wordt ofwel

(1) voorspeld dat ze resulteren in geen functioneel CFTR-eiwit of (2) niet reageren op IVA of TEZ/IVA. RF-achtige mutaties resulteren in een resterende CFTR-functie. Uitsluitende mutaties zijn al geïndiceerd voor CFTR-modulatorbehandeling.

Proefpersonen worden 2:1 gerandomiseerd (ELX/TEZ/IVA-groep : placebogroep). Randomisatie zal worden gestratificeerd op basis van ppFEV1, bepaald tijdens de screeningsperiode (<70 versus ≥70), leeftijd ten tijde van het screeningsbezoek (<18 versus ≥18 jaar) en CFTR-mutatiegroep (RF-achtige mutatie versus geen RF-achtige mutatie).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Actief bestanddeel: 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 (fixed-dose combination, 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 de deelnemer zijn. Er zijn bepaalde kruidenmedicijnen, zoals sint-janskruid en

bepaalde vruchten en vruchtensappen (zoals grapefruit of producten die daarvan zijn gemaakt), die de deelnemer tijdens het onderzoek niet mag nemen.

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. Proefpersoon (of de wettelijk benoemde en bevoegde vertegenwoordiger van de

6 - Een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek ter beoor ... 2-05-2025

proefpersoon) zal een informatie- en toestemmingsformulier (ICF) ondertekenen en dateren en, indien van toepassing, een instemmingsformulier.

2. Bereid en in staat zich te houden aan de geplande bezoeken, het behandelingsplan, beperkingen van het onderzoek, laboratoriumtests, richtlijnen voor anticonceptie (indien van toepassing) en andere onderzoeksprocedures.

- Voor proefpersonen van < 18 jaar oud: naar het oordeel van de onderzoeksarts moet de ouder of wettelijke vertegenwoordiger in staat zijn de vereisten van het protocol, beperkingen en instructies te begrijpen en de ouder of wettelijke vertegenwoordiger moet in staat zijn om ervoor te zorgen dat de proefpersoon het onderzoek naleeft en het onderzoek waarschijnlijk zal afronden zoals gepland.

3. Proefpersonen (man of vrouw) is 6 jaar of ouder op de datum van het tekenen van de geïnformeerde toestemming.

4. Proefpersonen heeft een ELX/TEZ/IVA-responsieve CFTR-mutatie vermeld in tabel 15-1 en geen van de uitsluitende mutaties in tabel 15-2.

5. Proefpersoon heeft vóór randomisatie een stabiele CF-ziekte, volgens de onderzoeksarts,

a. Geforceerd uitademingsvolume in 1 seconde (FEV1) $\geq 40\%$ en $\leq 100\%$ van de voorspelde waarde voor leeftijd, geslacht, en lengte (vergelijkingen van de Global Lung Function Initiative [GLI]) bij het screeningsbezoek (spirometrie metingen moeten voldoen aan de American Thoracic Society/European Respiratory Society criteria voor aanvaardbaarheid en herhaalbaarheid).

6. De proefpersoon kan tabletten inslikken.

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 onderzoeksmiddel(en) aan de proefpersoon. Dit kan gaan om, maar is niet beperkt tot:

- Voorgeschiedenis van allergie, intolerantie of overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van het onderzoeksgeneesmiddel (ELX/TEZ/IVA-tabletten en IVA-tabletten) of placebo, inclusief hulpstoffen
- Klinisch significante levercirrose met of zonder portale hypertensie
- Transplantatie van een vast orgaan of hematologische transplantatie
- Alcohol- of drugsmisbruik in het voorgaande jaar, waaronder o.a. cannabis, cocaïne en opiaten, naar het oordeel van de onderzoeksarts
- Kanker, behalve plaveiselcelcarcinoom, basale celhuidkanker en stadium 0 cervixcarcinoom in situ (alle 3 zonder recidief gedurende de laatste 5 jaar)

2. Klinisch significante afwijkende laboratoriumwaarden bij het screeningsbezoek die zouden interfereren met de onderzoeksbeoordelingen of een risico vormen voor de patiënt (naar het oordeel van de onderzoeksarts).

3. Eender welk van de volgende afwijkende laboratoriumwaarden bij de screening:

- Hemoglobine < 10 g/dl

- Totaal bilirubine $\geq 2 \times$ bovengrens van normaal (upper limit of normal, ULN)
 - (AST, ALT, gammaglutamyltransferase (GGT) of alkalinefosfatase (ALP) $\geq 3 \times$ 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 study equation) bij proefpersonen ≥ 18 jaar oud en ≤ 45 ml/min/1,73 m² (berekend met behulp van de vergelijking van Counahan-Barratt) bij proefpersonen van < 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 dag 1 (eerste dosis van het onderzoeksmiddel).
5. Longinfectie met organismen geassocieerd met een snellere afname van de longstatus (waaronder o.a. 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, en
 - De proefpersoon heeft binnen de 12 maanden voorafgaand aan de datum van geïnformeerde toestemming ten minste 2 kweken 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.
6. Een acute ziekte die geen verband houdt met CF (bijv. gastro-enteritis) binnen 14 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel (dag 1).
7. Lopende of eerdere deelname aan een onderzoek naar een onderzoeksmiddel binnen 28 dagen vóór het screeningsbezoek.
- Een uitwasperiode van 5 terminale halfwaardetijden van het vorige onderzoeksmiddel, of 28 dagen, afhankelijk van welke langer is, moet vóór het screeningsbezoek verlopen.
 - De duur van de verstreken tijd kan langer zijn indien vereist door lokale voorschriften.
8. Zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven. Vruchtbare vrouwelijke proefpersonen (rubriek 11.5.6.1), moeten een negatieve zwangerschapstest hebben bij het screeningsbezoek en het bezoek op dag 1.
9. Gebruik van verboden medicatie binnen gespecificeerde tijd vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel zoals beschreven in tabel 9-3.
10. De proefpersoon of een naast familielid van de proefpersoon is de onderzoeksarts of een subonderzoeksarts, onderzoeksassistent, apotheker, onderzoekscoördinator of ander personeelslid die direct betrokken is bij het uitvoeren van het onderzoek in dat centrum. Een volwassene (van 18 jaar of ouder) die een familielid is van een onderzoeksmedewerker kan echter worden ingeschreven op voorwaarde dat:
- de volwassene zelfstandig woont en niet verblijft bij de onderzoeksmedewerker; en

- de volwassene aan het onderzoek deelneemt in een ander centrum dan waar het familielid werkt.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	09-05-2022
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor
Generieke naam:	Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ivacaftor
Generieke naam:	Ivacaftor
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2023
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	ID
EudraCT	EUCTR2021-005320-38-NL
CCMO	NL79770.041.22

Resultaten

Einddatum onderzoek:	23-05-2023
Datum resultaten gemeld:	25-03-2024

Datum eerste publicatie onderzoek
06-10-2023