

Een fase 3b-openlabelonderzoek ter beoordeling van het effect van Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor op glucosetolerantie bij proefpersonen met cystische fibrose met een abnormaal glucosemetabolisme

Gepubliceerd: 09-11-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Het beoordelen van het effect van elexacaftor (ELX)/tezacaftor (TEZ)/ivacaftor (OVA) op glucosetolerantie bij proefpersonen met CF met verminderde glucosetolerantie (impaired glucose tolerance, IGT) of CF-gerelateerde diabetes (CFRD)

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52358

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Studie naar effect ELX/TEZ/IVA op glucose intolerantie bij personen met CF

Aandoening

- Respiratoire aandoeningen, 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

Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de bloedsuikerspiegel 2 uur na een orale glucosetolerantietest (OGTT) aan het gemiddelde van week 36 en week 48

Secundaire uitkomstmaten

- Percentage proefpersonen met verbetering van dysglycemie categorisatie (CFRD, IGT, normale glucosetolerantie [NGT]) in week 48
- Veiligheid en verdraagbaarheid van ELX/TEZ/IVA op basis van bijwerkingen (AE's), klinische laboratoriumwaarden, ECG's, vitale parameters en 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 CFTRhoeveelheid 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

Het beoordelen van het effect van elexacaftor (ELX)/tezacaftor (TEZ)/ivacaftor (OVA) op glucosetolerantie bij proefpersonen met CF met verminderde glucosetolerantie (impaired glucose tolerance, IGT) of CF-gerelateerde diabetes (CFRD)

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3b-openlabelonderzoek ter beoordeling van het effect van Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor op glucosetolerantie bij proefpersonen met cystische fibrose met een abnormaal glucosemetabolisme

De studie bestaat uit 3 periodes:

- Screeningsperiode
- Behandelingsperiode
- Opvolgingsperiode

Screeningsperiode: De screeningsperiode kan tot 5 weken duren

Behandelingsperiode: De behandelingsperiode kan tot 48 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-correctoren (ELX en TEZ) en potentiator (IVA) Sterkte en toedieningsweg: ELX 100 mg/TEZ 50 mg/IVA 75 mg vaste dosiscombinatie (fixed-dose combination, FDC) tabletten, oraal Actief bestanddeel: IVA (VX 770) Activiteit: CFTR-potentiator Sterkte en toedieningsweg: 150 mg tabletten, oraal

Inschatting van belasting en risico

Tot op heden is ELX/TEZ/IVA in klinische onderzoeken toegediend aan meer dan 600 deelnemers met CF van 6 jaar of ouder. 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 CF die deze bijwerkingen in een groot onderzoek hebben ervaren.

- Hoofdpijn (17%)
- Diarree (13%)
- Infecties van de bovenste luchtwegen (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%)

Veiligheidscontrole in dit onderzoek:

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

Behalve veranderingen in bloedtesten 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 zijn.

In ernstige gevallen kan een aanzienlijk leverletsel permanent of zelfs

levensbedreigend worden. Patiënten met gevorderde leverziekte (bv. cirrose en/of portale hypertensie) lopen meer risico op verslechtering van de leverfunctie. Verslechtering van de leverfunctie kan leiden tot een noodzakelijke 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 onduidelijk, maar kan niet worden uitgesloten.

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

Bij sommige onderzoeksdeelnemers die werden behandeld met de drievoudige combinatietherapie ELX/TEZ/IVA werd huiduitslag waargenomen. Bij onderzoeksdeelnemers die werden behandeld met ELX/TEZ/IVA, kwam huiduitslag vaker voor bij vrouwen, vooral bij diegene die hormonen gebruikten om niet zwanger te worden. In sommige gevallen was de huiduitslag ernstig, was behandeling nodig of leidde tot stopzetting van ELX/TEZ/IVA. De uitslag werd beter nadat gebruik van het onderzoeksmiddel was gestopt.

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 hetzelfde als de hoeveelheid in één theelepel melk. Het is onwaarschijnlijk dat deze hoeveelheid lactose symptomen veroorzaakt bij mensen die een lactose-intolerantie hebben.

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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Proefpersoon (of zijn of haar wettelijk benoemde en bevoegde vertegenwoordiger) zal een informatie- en toestemmingsformulier (ICF) ondertekenen en dateren en, waar 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 en andere onderzoeksprocedures.
3. Proefpersonen (mannen en vrouwen) van 12 jaar of ouder op het moment van het tekenen van de geïnformeerde toestemming.
4. Proefpersonen heterozygoot voor F508del en een MF-mutatie.
 - a. Genotype dient te worden bevestigd bij het screeningsbezoek.
 - b. Als de screeningsresultaten voor het CFTR-genotype niet zijn ontvangen vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel, kan een eerder laboratoriumverslag van het CFTR-genotype worden gebruikt om het in aanmerking komen vast te stellen.
 - c. Proefpersonen die zijn ingeschreven en waarvan het genotype bij de screening de geschiktheid voor het onderzoek niet bevestigt, moeten stoppen met het onderzoek.
5. Geforceerd uitademingsvolume in 1 seconde (FEV1) $\geq$ 30% 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) en stabiele CF ziekte naar het oordeel van de onderzoeker.
6. Bereid om op een stabiel CF-behandelingsregime te blijven (anders dan CFTR modulatoren) tot en met het einde van de deelname aan het onderzoek.
7. Abnormale glucosetolerantie zoals bepaald door een OGTT, geclassificeerd als

IGT (gedefinieerd als 2 uur post OGTT bloedglucosespiegel ≥ 140 tot < 200 mg/dL [≥ 7.77 tot < 11.10 mmol/L]) of CFRD (gedefinieerd als nuchtere hyperglykemie [bloedglucosespiegel ≥ 126 mg/dl (≥ 7.00 mmol/L) na 8 uur vasten] of 2-uur post OGTT bloedglucosespiegel ≥ 200 mg/dL [≥ 11.10 mmol/L])).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgeschiedenis van een ziekte of een klinische aandoening die, naar de mening van de onderzoeksarts, de resultaten van het onderzoek kunnen verwarren of een extra risico kunnen vormen bij het toedienen van onderzoeksmiddel(en) aan de proefpersoon. Dit omvat o.a. het volgende:
 - 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. Diabetes type 1 of type 2
3. Duur van CFRD ≥ 5 jaar.
4. 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 onderzoeker).
5. 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)
 - Aspartaattransaminase (AST), alaninetransaminase (ALT), gammaglutamyltransferase (GGT) of alkalinefosfatase (ALP) $\geq 3 \times$ ULN
 - Abnormale nierfunctie, gedefinieerd als een glomerulaire filtratiesnelheid $\leq 50 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (berekend met de Modification of Diet in Renal Disease Study vergelijking) voor proefpersonen van ≥ 18 jaar en $\leq 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (berekend met de Counahan-Barratt vergelijking) voor proefpersonen < 18 jaar
6. Een acute infectie van de bovenste of onderste luchtwegen, pulmonale exacerbatie of veranderingen in de behandeling (waaronder antibiotica) voor pulmonale ziekte binnen 28 dagen vóór dag 1 (eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel).
7. 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.
 - De proefpersoon heeft binnen de 12 maanden voorafgaand aan de datum van

geïnformeerde toestemming ten minste 2 weken 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.

8. Een acute ziekte die geen verband houdt met CF (bijv. gastro-enteritis) binnen 14 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel (dag 1).

9. Lopende of eerdere deelname aan een onderzoek met een onderzoeksmiddel (inclusief onderzoeken naar ELX met of zonder gelijktijdige toediening van andere onderzoeksmiddelen) binnen 28 dagen van het screeningsbezoek.

- Een uitwasperiode van 5 terminale halfwaardetijden van het vorige onderzoeksgeneesmiddel, 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.

10. Gebruik van verboden geneesmiddelen (waaronder antidiabetische medicatie naast insuline, wat een dosis moet zijn die niet hoger is dan 0,3 eenheden/kg/dag) binnen de opgegeven periode vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

11. BMI $\geq$ 30 kg/m² bij het screeningsbezoek.

12. Zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven. Alle vrouwelijke proefpersonen, ongeacht hun vruchtbaarheid, moeten een negatieve zwangerschapstest hebben bij het screeningsbezoek en het bezoek op dag 1.

13. De proefpersoon of een naast familielid van de proefpersoon is de onderzoeksarts of een subonderzoeker, onderzoeksassistent, apotheker, onderzoekscoördinator of ander personeelslid dat 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 familieli werkt.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 23-03-2021
Aantal proefpersonen: 8
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor
Generieke naam: Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Ivacaftor
Generieke naam: Ivacaftor
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-11-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 03-12-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 02-04-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 08-04-2021
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2022
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	EUCTR2020-003170-44-NL
CCMO	NL75107.041.20

Resultaten

Einddatum onderzoek: 30-06-2022

Datum resultaten gemeld: 27-01-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

20-12-2022