

Fase 3 Open- Label onderzoek ter beoordeling van de Langetermijn Veiligheid en Werkzaamheid van VX-445 Combinatie Therapie bij Proefpersonen met Cystic Fibrose (CF) die Homozygoot of Hetrozygoot zijn voor de F508del Mutatie.

Gepubliceerd: 19-09-2018 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Het doel van dit onderzoek is beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van VX-445 in drievoudige combinatie (DC) met TEZ/IVA bij proefpersonen met CF die homozygoot of heterozygoot zijn voor F508del mutatie.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52615

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase3OpenLabel:VX-445-Combinatietherapie bij proefpersonen met CF(F/F&F/MF)

Aandoening

- Luchtwegaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Taaislijmziekte

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vertex Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Vertex Pharmaceutical is sponsor van dit onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cystische Fibrose, Fase 3 - onderzoek, VX-445- Combinatie Behandeling, Werkzaamheid en Veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

Evaluating the Long-term Safety and Efficacy of VX-445 Combination Therapy in Subjects With Cystic Fibrosis (CF) Who Are Homozygous or Heterozygous for the F508del Mutation.

Secundaire uitkomstmaten

Evaluate the long-term efficacy of VX-445 in TC with TEZ and IVA

Evaluate the pharmacodynamics (PD) of VX-445 in TC with TEZ and IVA

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cystische fibrose (CF) is een autosomaal recessieve chronische ziekte met ernstige morbiditeit en frequente vroegtijdige sterfte. Er is momenteel geen genezing. CF treft ongeveer 70.000 mensen wereldwijd (ongeveer 30.000 in de VS en 39.000 in de EU). Op basis van de prevalentie ervan kwalificeert CF zich als een weesziekte. CF wordt veroorzaakt door een afgenomen hoeveelheid en/of functie van het cystische fibrose transmembraangeleidingsregulator (CFTR) eiwit als gevolg van mutaties in het CFTR-gen. Het CFTR-eiwit is een epitheliaal chloridekanaal dat helpt bij de regulatie van

de zout- en waterabsorptie en secretie en de pHbalans in zweetklieren en meerdere organen, zoals de longen, alvleesklier en andere gastro-intestinale organen. Ondanks de vooruitgang in de behandeling van CF met antibiotica en mucolytica, is de voorspelde mediane leeftijd van overleving voor een persoon met CF ongeveer 40 jaar. Progressief verlies van longfunctie is de belangrijkste doodsoorzaak. Meer effectieve behandelingen zijn nodig voor CF. De meest voorkomende ziekte veroorzakende CFTR-mutatie, F508del, is goed voor 70% van de geïdentificeerde allelen bij mensen met CF, en ongeveer 40% van de mensen met CF zijn homozygoot voor F508del (F/F). 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 functionele CFTR op het celoppervlak te vergroten. Potentiators verhogen de kanaal-open-waarschijnlijkheid van het CFTR-eiwit dat aan het celoppervlak wordt afgeleverd om ionentransport te verbeteren. Afhankelijk van de hoeveelheid resterende CFTR-kanaalactiviteit in het membraan en de pathofysiologie van die activiteit (die het CFTR-genotype van de patiënt en mogelijk andere factoren weerspiegelt), kunnen beide benaderingen nodig zijn. De therapeutische activiteit van CFTR-correctoren en -potentiators is vastgesteld met producten die zijn ontwikkeld door Vertex en goedgekeurd voor de behandeling van CF: ivacaftor (IVA) monotherapie (Kalydeco®), en lumacaftor (LUM) in combinatie met IVA (Orkambi®). Kalydeco® en Orkambi® zijn goedgekeurd voor de behandeling van CF bij patiënten met bepaalde CFTR-genotypes. Een tweede corrector/potentiator-combinatie, tezacaftor (TEZ)/IVA (Symdeko®) is nu goedgekeurd in de VS. Een MAA is ingediend en wordt momenteel beoordeeld. VX-445 is een volgende generatie CFTR-corrector die wordt ontwikkeld voor toediening in drievoudige combinatie (DC) met TEZ/IVA voor de behandeling van CF.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van VX-445 in drievoudige combinatie (DC) met TEZ/IVA bij proefpersonen met CF die homozygoot of heterozygoot zijn voor F508del mutatie.

Onderzoeksopzet

Dit is een open label, fase 3- multi-center onderzoek voor proefpersonen die de laatste behandel periode in een van de hoofdstudies hebben voltooid en voldoen aan de in-en exclusie criteria.

Proefpersonen die de laatste behandel periode in een van de hoofdstudies hebben voltooid en voldoen aan de in-en exclusie criteria.

Hoofdstudies zijn fase 3 Vertex studies welke VX445 onderzoeken in combinatie met TEZ en IVA. Daartoe behoren niet alleen de Studie:VX17-445-102 (Study 445-102) en de StudyVX17-445-103 (Studie 445-103).

Alle proefpersonen ontvangen dezelfde behandel-combinatie van VX-445/TEZ/IVA als onderzocht in de hoofdstudie.

Duur van het onderzoek is totaal 196 weken: 192 weken behandelperiode en vervolgens 4 weken veiligheid opvolg periode.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksmiddel verwijst naar VX-445/TEZ/IVA. De onderzoeksmiddelen zullen oraal worden toegediend als 2 filmomhulde tabletten in vaste dosiscombinatie (FDC) (VX-445/TEZ/IVA) in de ochtend en 1 filmomhuld IVA-tablet in de avond. Actief bestanddeel: VX-445, TEZ (tezacaftor; VX-661) en IVA (ivacaftor; VX-770) Activiteit: CFTR-corrector, CFTR-corrector en CFTR-potentiator (verhoogde afgifte van Cl⁻) Sterkte: 100 mg VX-445/50 mg TEZ/75 mg IVA, tabletten in FDC Actief bestanddeel: IVA (ivacaftor; VX-770) Activiteit: CFTR-potentiator (verhoogde afgifte van Cl⁻) Sterkte: 150 mg tablet.

Inschatting van belasting en risico

Tot op heden is ELX/TEZ/IVA toegediend aan ruim 600 klinische onderzoeksdeelnemers met cystische fibrose van 6 jaar en ouder. Daarnaast is ELX alleen of in combinatie met TEX/IVA toegediend aan ongeveer 200 gezonde vrijwilligers.

De bijwerkingen van ELX/TEZ/IVA staan in de onderstaande tekst opgenoemd of beschreven. Voor de vermelde bijwerkingen worden de percentages getoond van mensen met cystische fibrose in een groot onderzoek die deze bijwerkingen kregen.

- Hoofdpijn (17%)
- Diarree (13%)
- Infectie aan de bovenste luchtwegen (12%)
- Verhoogde leverenzymen in het bloed (kan een teken zijn van een leverprobleem) (11%)
- Uitslag (11%)
- Maagpijn (10%)
- Verstopte neus (9%)
- Verhoogd enzym met de naam creatinekinase in het bloed (kan een teken

zijn van een
spierprobleem) (9%)
· Loopneus (8%)

Aanvullende bijwerkingen in verband met de drievoudige combinatietherapie
elexacaftor (ELX)/Tezacaftor (TEZ)/Ivacaftor (IVA) (ELX/TEZ/IVA genoemd):

In het bloed van sommige onderzoeksdeelnemers die behandeld werden met de drievoudige combinatietherapie ELX/TEZ/IVA, werden verhoogde leverenzymen waargenomen. Verhoogde leverenzymen kunnen wijzen op leverletsel.. Deze afwijkende leverenzymen kunnen verbeteren nadat het onderzoeksgeneesmiddel is stopgezet.

Naast veranderingen in laboratoriumtests zijn de symptomen van leverschade niet specifiek. Ze kunnen bestaan uit verlies van eetlust, maagklachten, vermoeidheid, pijn rechtsboven in de buik, braken, donkere urine en/of geel worden van de ogen of huid.

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.

Sommige kinderen en jongeren die behandeld werden met IVA, kregen een afwijking aan de lens van het oog (staar). Het is niet zeker of er verband bestaat tussen IVA en staar, maar dit kan niet worden uitgesloten. Bij kinderen en jongeren kan de onderzoeksarts vóór en tijdens de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel oogonderzoeken uitvoeren.

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

Bij sommige onderzoeksdeelnemers die behandeld werden met de drievoudige combinatietherapie ELX/TEZ/IVA, werd uitslag waargenomen. Bij de onderzoeksdeelnemers die behandeld werden met ELX/TEZ/IVA, kwam uitslag vaker voor bij vrouwen, vooral bij vrouwen die hormonen namen om niet zwanger te worden. In sommige gevallen was de uitslag ernstig, was er behandeling voor nodig of leidde deze tot stopzetting van ELX/TEZ/IVA. De uitslag verbeterde nadat het onderzoeksgeneesmiddel was stopgezet.

Het onderzoeksgeneesmiddel kan een zeer kleine hoeveelheid lactose bevatten. Dat is een suiker die in zuivelproducten wordt aangetroffen. De hoeveelheid lactose in één pil komt ongeveer overeen met de hoeveelheid in één theelepeltje melk. Het is onwaarschijnlijk dat die hoeveelheid lactose symptomen veroorzaakt bij personen met een lactose-intolerantie.

Risico's van wisselwerkingen tussen medicijnen (geneesmiddelen die interactie

met elkaar hebben of elkaar tegenwerken):

Bijna alle geneesmiddelen kunnen bijwerkingen veroorzaken. Veel daarvan zijn licht, maar sommige kunnen levensbedreigend worden als deze niet worden behandeld. De combinatie van het onderzoeksgeneesmiddel met andere geneesmiddelen, voedingssupplementen, natuurlijke remedies of vitaminen kan schadelijk voor u zijn. Daarom is het belangrijk dat u gedurende de studie uw onderzoeksarts informeert over alle geneesmiddelen, voedingssupplementen, natuurlijke remedies en vitaminen (of veranderingen daarvan).

Er bestaan bepaalde kruidengeneesmiddelen, zoals sint-janskruid, en bepaalde vruchten en vruchtensappen (zoals grapefruit en producten daarvan) die u niet mag innemen, eten of drinken tijdens de studie.

Onbekende risico's:

Er kunnen bijwerkingen optreden die nog niet bekend zijn.

Vertrouwelijkheid:

Er bestaat een kleine kans dat uw naam of andere persoonlijke informatie gezien kan worden door een onbevoegd persoon.

Risico's van de onderzoeksprocedures:

- Afname van bloedmonsters: Als er bij u bloed wordt afgenomen met een naald, kan het aanvoelen als een prik. Het zal even pijn doen en soms voelt de plaats waar de naald was ingebracht pijnlijk aan of vertoont hij een blauwe plek. Sommige mensen worden duizelig, krijgen maagklachten of vallen flauw wanneer er bloed bij hen wordt afgenomen. Er bestaat ook een kleine kans op infectie.
- Ecg: De plakkers die voor deze test worden gebruikt, kunnen huidirritatie veroorzaken. Het losmaken van de plakker kan onprettig zijn.
- Spirometrie: Bij het testen van uw longen kunt u het gevoel krijgen dat u moet hoesten. Ook kunt u zich kortademig of duizelig voelen tijdens of na de test.
- Zweettest: De zweettest kan ter hoogte van de plakelektroden een tintelend gevoel van de huid veroorzaken. In sommige gevallen kunnen er blaasachtige bulten ontstaan, die binnen 2 tot 3 uur weer verdwijnen. Er bestaat een kans op een lichte verbranding van de huid. Dit gebeurt bij minder dan 1 op de 50.000 mensen. Als dit zich voordoet, is het meestal minimaal en geneest het binnen een tot twee weken met weinig of geen littekenvorming.

Contactpersonen

Publiek

Vertex Pharmaceuticals

Van Swietenlaan 6

Groningen 9728NZ
NL

Wetenschappelijk

Vertex Pharmaceuticals

Van Swietenlaan 6
Groningen 9728NZ
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, ook een instemmingsformulier.
2. Bereid en in staat zich te houden aan de geplande bezoeken, het behandelingsplan, beperkingen van het onderzoek, laboratorium testen, richtlijnen voor anticonceptie en andere onderzoeksprocedures.
3. Heeft de toestemming en, waar van toepassing, de instemming voor deelname voor de hoofdstudie niet ingetrokken.
4. Voldoet aan minimaal 1 van de volgende criteria:
Heeft de medicatie behandeling in de hoofdstudie voltooid.
Had een of meerdere onderbrekingen in de medicatie behandeling van de hoofdstudie en heeft alle studie bezoeken tot en met het laatste, geplande bezoek van de behandel periode van de hoofdstudie voltooid.
5. Bereid om op een stabiel CF-behandelingsregime te blijven (zoals gedefinieerd in rubriek 9.5) tot en met het einde van de deelname aan het

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 beïnvloeden of een extra risico kunnen vormen bij het toedienen van onderzoeksmiddel(en) aan de proefpersoon.
2. Zwangere of borstvoeding gevende vrouwen. Vruchtbare vrouwen moeten een negatieve zwangerschapstest hebben op het dag 1 bezoek voor de eerste dosering van de studiemedicatie.
3. Voorgeschiedenis van medicatie intolerantie in een hoofdstudie die, naar de mening van de onderzoeksarts, een extra risico kunnen vormen bij het toedienen van onderzoeksmiddel(en) aan de proefpersoon. (bijvoorbeeld proefpersonen met een voorgeschiedenis van allergie of hypergevoelig zijn voor de onderzoeksmedicatie).
4. Deelname aan een ander onderzoek waarin onderzoeksmedicatie gebruikt wordt. Deelname aan een onderzoek waarin geen onderzoeksmedicatie gebruikt wordt (onder andere: observatie studies, registratie studies, en studies waarbij bloed wordt afgenomen zonder toediening van onderzoeksmedicatie) Screening voor een andere Vertex studie is toegestaan.

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	29-11-2018
Aantal proefpersonen:	30

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Kaftrio
Generieke naam: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-09-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-11-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-12-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-01-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-02-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum:	27-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	02-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2020
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:	21-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	20-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2022
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	EUCTR2018-000185-11-NL
CCMO	NL66588.041.18

Resultaten

Einddatum onderzoek: 22-12-2022

Datum resultaten gemeld: 11-07-2023

Datum eerste publicatie onderzoek
12-05-2023