

Een open-label fase 3-onderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn van de VX-121-combinatiebehandeling bij proefpersonen met cystische fibrose

Gepubliceerd: 28-09-2022 Laatste bijgewerkt: 05-10-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514173-22-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van VX-121/tezacaftor/deutivacaftor...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53726

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

VX20-121-104

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 van langdurige behandeling met VX-121/TEZ/D-IVA op basis van bijwerkingen (AE*s), klinische laboratoriumwaarden, ecg*s, vitale functies en pulsoximetrie

Secundaire uitkomstmaten

- 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
- Aantal pulmonale exacerbaties (PEX)

Andere eindpunten

- Aandeel proefpersonen met SwCl < 60 mmol/l
- Aandeel proefpersonen met SwCl < 30 mmol/l
- Absolute verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de ademhalingsdomeinscore (RD) van de aangepaste vragenlijst voor cystische fibrose (CFQ-R).
- Absolute verandering in body mass index (BMI)

- Absolute verandering in BMI z-score
- Absolute verandering in lichaamsgewicht

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cystische fibrose (CF) is een autosomaal recessieve genetische ziekte met ernstige morbiditeit en frequente vroegtijdige sterfte. CF treft meer dan 80.000 mensen wereldwijd (ongeveer 31.000 in de VS en 49.000 in de EU).¹⁻⁴ CF wordt veroorzaakt door verminderde hoeveelheid en/of werking van het CFTR-eiwit door mutaties in het CFTR-gen.⁵ CFTR is een kanaal dat de stroom regelt van chloor en andere anionen over epithelia in meerdere organen en weefsels, inclusief de longen, alvleesklier en andere gastro-intestinale organen, en zweetklieren.⁶ Ondanks de vooruitgang bij de behandeling van CF met symptomatische behandelingen, is de huidige mediane leeftijd bij overlijden onder mensen met CF ongeveer 30 jaar, en de verwachte mediane leeftijd van overleving is ongeveer 47 jaar.^{1, 2} Er zijn meer doeltreffende behandelingen nodig voor CF.

De meest voorkomende ziekte veroorzakende mutatie is F508del: ongeveer 85,3% van mensen met CF in de VS en 80,6% in Europa heeft ten minste één F508del-allel.^{1, 2}

Op dit moment kan CF niet genezen worden. CFTR-modulators (d.w.z. correctors en potentiators) vertegenwoordigen een belangrijke vooruitgang in de behandeling van CF, omdat ze systemische behandelingen zijn die zich richten op de onderliggende oorzaak van de ziekte en aangetoond hebben dat ze de CF-overleving verbeteren door het verloop van de ziekte te veranderen.^{7, 8} De klinische testen en wettelijke goedkeuring in bepaalde landen van CFTR-modulerende stoffen voor de behandeling van mensen met CF veroorzaakt door specifieke CFTR-geotypen heeft de therapeutische waarde vastgesteld van specifieke behandelingen ontwikkeld door Vertex. Deze behandelingen omvatten ivacaftor (IVA) monotherapie (Kalydeco*), lumacaftor (LUM)/IVA duale combinatietherapie (Orkambi*), tezacaftor (TEZ)/IVA duale combinatietherapie (Symdeko*, Symkevi*) en elexacaftor (ELX)/TEZ/IVA drievoudige combinatietherapie (Trikafta*, Kaftrio*).

Deutivacaftor (D-IVA, VX-561) is een CFTR-potentiator en is een gedeutereerde isotoop van IVA met een specifiek patroon van 9 gesubstitueerde deuteriums. In vitro gegevens tonen een vermogen van D-IVA in menselijke bronchiale epitheelcellen (human bronchial epithelial, HBE) aan dat vergelijkbaar is met dat van IVA. Niet-klinische en klinische gegevens tonen een vergelijkbaar veiligheidsprofiel ten opzichte van IVA, en farmacokinetische (FK) gegevens ondersteunen dosering eenmaal daags (zie VX-121/TEZ/D-IVA brochure van de onderzoeker).

VX-121 is een CFTR-corrector die de verwerking en het transport van gemuteerd CFTR in-vitro verbeterd waardoor de hoeveelheid van het functioneel eiwit op het celoppervlak toeneemt. Het effect van VX-121 versterkte het effect van TEZ. Het CFTR-eiwit afgeleverd op het celoppervlak door alleen VX-121 of in combinatie met TEZ (VX-121/TEZ) werd versterkt door IVA of D-IVA. Voor HBE-cellen afgeleid van mensen die homozygoot zijn voor F508del en mensen die heterozygoot zijn voor F508del en met een minimaal functionerende (MF) CFTR-mutatie (F/MF HBE-cellen) en in vitro onderzocht, verhoogde de drievoudige combinatie (TC) van VX-121, TEZ en IVA (VX-121/TEZ/IVA) het CFTR-chloridetransport meer dan de dubbele combinaties van VX-121/TEZ of VX-121/IVA onder de meeste omstandigheden (zie de brochure van de onderzoeker voor VX-121/TEZ/D-IVA).

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514173-22-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van VX-121/tezacaftor/deutivacaftor (VNZ/TEZ/D-IVA) bij proefpersonen met cystische fibrose (CF)

Secundaire doelstelling

Het beoordelen van de werkzaamheid op lange termijn van VNZ/TEZ/D-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.

Alle proefpersonen zullen VNZ/TEZ/D-IVA ontvangen aan dezelfde dosis die beoordeeld werd in onderzoek 102 en onderzoek 103.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Actief bestanddeel: VNZ:TEZ/D-IVA Activiteit: CFTR-corrector, CFTR-corrector en CFTR-potentiator (verhoogde afgifte van Cl-) Sterkte: 10 mg VX-121/50 mg TEZ/125 mg D-IVA Onderzoeksmiddel wordt in de ochtend oraal toegediend als filmomhulde tabletten in vaste dosiscombinatie (FDC) van VNZ/TEZ/D-IVA.

Inschatting van belasting en risico

Risico*s in verband met VNZ/TEZ/D-IVA:

Alle geneesmiddelen kunnen bijwerkingen veroorzaken; de mate waarin dit gebeurt, verschilt. Tot op heden zijn meer dan 900 deelnemers aan klinische

onderzoeken met cystische fibrose van 12 jaar en ouder gerandomiseerd naar de behandeling met VNZ/TEZ/D-IVA of elexacaftor (Elx)/TEZ/ivacaftor (IVA) in twee grote klinische onderzoeken. Meer dan 90 deelnemers aan klinische onderzoeken met cystische fibrose in de leeftijd van 6 tot 11 jaar hebben VNZ/TEZ/D-IVA ontvangen in een klinisch onderzoek. Daarnaast is VNZ alleen of in combinatie met TEZ/D-IVA of TEZ/IVA toegediend aan ongeveer 200 gezonde vrijwilligers. De meest voorkomende bijwerkingen die optreden bij 8% of meer van de deelnemers met cystische fibrose aan dit onderzoek staan in de lijst hieronder vermeld. Voor deze vermelde bijwerkingen worden de percentages weergegeven van mensen met cystische fibrose die deze bijwerkingen hebben ervaren in een groot onderzoek.

- Hoesten, 18%
- Longexacerbaties, 16%
- COVID-19 (coronavirus), 15%
- Huiduitslag, 12%
- Buikpijn, 12%
- Gewone verkoudheid, 11%
- Hoofdpijn, 10%
- Diarree, 8%
- Infectie van de bovenste luchtwegen, 8%

De bijwerkingen van de combinatie van TEZ en ivacaftor (IVA) staan hieronder vermeld. D-IVA is structureel vergelijkbaar met IVA, wat betekent dat het op dezelfde manier werkt als IVA. De bijwerkingen van TEZ/D-IVA zullen zodoende naar verwachting vergelijkbaar zijn met die van TEZ/IVA.

Mogelijke risico's van alleen IVA en een combinatie van TEZ/IVA:

Alle geneesmiddelen kunnen bijwerkingen veroorzaken; de mate waarin dit gebeurt verschilt. Tot op heden hebben meer dan 2500 deelnemers aan klinische onderzoeken ten minste 1 dosis van alleen IVA of een combinatie van TEZ/IVA gekregen.

De meest voorkomende bijwerkingen in verband met IVA of TEZ/IVA in combinatie staan hieronder vermeld: De percentages mensen met cystische fibrose die deze bijwerkingen hebben ervaren, staan hieronder vermeld.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen die zich bij $\geq 10\%$ of meer van de groep voordeden waren onder meer:

- Hoofdpijn, 24%
- Keelpijn, 22%
- Infecties van de bovenste luchtwegen, 22%
- Neusverstopping, 20%
- Buikpijn, 16%
- Gewone verkoudheid, 15%

- Diarree, 13%
- Uitslag, 13%

Vaak voorkomende bijwerkingen die zich bij 1% of meer tot minder dan 10% van de groep voordeden waren onder meer:

- Duizeligheid (9%)
- Misselijkheid (8%)
- Bacteriën in sputum (wat kan wijzen op een infectie in uw luchtwegen) (7%)
- Sinusverstopping (verstopte neus/sinussen) (7%)
- Neusontsteking (7%)
- Rode keel (5%)

Contactpersonen

Publiek

Vertex Pharmaceuticals

Leidsevaart 20
HA Haarlem 2013
NL

Wetenschappelijk

Vertex Pharmaceuticals

Leidsevaart 20
HA Haarlem 2013
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

6 - Een open-label fase 3-onderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid ... 29-05-2025

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 formulier voor geïnformeerde toestemming (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. Heeft toestemming voor een hoofdonderzoek niet ingetrokken.
4. Voldoet aan ten minste 1 van de volgende criteria:
 - Voltooide behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel in een hoofdonderzoek.
 - Had onderbrekingen van de behandeling met het onderzoeksmiddel in een hoofdonderzoek, maar heeft het onderzoeksmiddel niet permanent beëindigd en voltooide onderzoeksbezoeken tot en met het laatste geplande bezoek van de behandelingsperiode van een hoofdonderzoek.
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 onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Nieuwe ontwikkeling van een comorbiditeit tijdens het ouderonderzoek zou dat kunnen brengen een extra risico met zich mee bij het toedienen van het onderzoeksgeneesmiddel aan de proefpersoon. Dit omvat, maar is niet beperkt tot, het volgende:
 - Levercirrose met portale hypertensie, matige leverfunctiestoornis of ernstige leverfunctiestoornis, die een extra risico bij het toedienen van het onderzoeksgeneesmiddel aan de proefpersoon.
 - Solide orgaan- of hematologische transplantatie.
 - Elke andere comorbiditeit die naar de mening van de onderzoeker mogelijk zou kunnen bestaanbrengen een extra risico met zich mee bij het toedienen van het onderzoeksgeneesmiddel aan de proefpersoon.
2. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven. Alle vrouwelijke proefpersonen moeten een negatieve zwangerschapstest hebben bij het bezoek op dag 1 voorafgaand aan ontvangst van de eerste dosis van het onderzoeksmiddel.
3. Voorgeschiedenis van geneesmiddelintolerantie in een hoofdonderzoek die naar

het oordeel van de onderzoeker een extra risico zou zijn voor de patiënt (bijv. proefpersonen met een voorgeschiedenis van een allergie of overgevoeligheid voor het onderzoeksmiddel).

4. Huidige deelname aan een experimenteel geneesmiddelenonderzoek (anders dan een hoofdonderzoek). Meedoen aan een niet-interventioneel onderzoek (waaronder observationele onderzoeken, registeronderzoeken, en onderzoeken waarvoor bloedafnames nodig zijn zonder toediening van een onderzoeksmiddel) en screening voor een ander onderzoek van Vertex is toegestaan.

5. De proefpersoon of een naast familielid van de proefpersoon is de onderzoeker of subonderzoeker, onderzoeksassistent, apotheker, studiecoördinator, of ander personeel dat rechtstreeks betrokken is bij de uitvoering van het onderzoek op die locatie.

Echter een volwassene (van 18 jaar of ouder) die familielid is van een studie

Op voorwaarde dat een personeelslid kan deelnemen aan het onderzoek

- de volwassene woont zelfstandig en verblijft niet bij de studie medewerker, en

- de volwassene op een andere locatie deelneemt aan het onderzoek dan de locatie waar het gezinslid werkt.

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:	13-04-2023
Aantal proefpersonen:	11
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	VX-121/tezacaftor/deutivacaftor
Generieke naam:	VX-121/tezacaftor/deutivacaftor

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-12-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2024
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	ID
CTIS	CTIS2024-514173-22-00
EudraCT	EUCTR2021-000713-17-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05076149
CCMO	NL82092.041.22