

Een gerandomiseerd, dubbelblind, gecontroleerd fase 2-onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van VX-121-combinatiebehandeling bij proefpersonen van 18 jaar en ouder met cystische fibrose

Gepubliceerd: 13-02-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Primaire doelstellingen Deel 1 (proefpersonen met F/MF-genotypen) en 2 (optioneel; proefpersonen met het F/F-genotype) * Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van VX-121 in drievoudige combinatie (DC) met tezacaftor (TEZ)/VX-561 (...)

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48070

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

VX18-121-101

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Taaislijmziekte

Aandoening

Cystic fibrosis

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vertex Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Vertex Pharmaceutical is sponsor for this study

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Combinatiebehandeling, Cystische fibrose, Fase-2, VX-121

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten

- * Veiligheid en verdraagbaarheid, op basis van de beoordeling van bijwerkingen (AE's), laboratoriumtestresultaten, standaard 12 kanaals ECG, vitale functies en spirometrie
- * Absolute verandering van procentueel voorspeld geforceerd ademhalingsvolume in 1 seconde (ppFEV1) op dag 29 ten opzichte van de uitgangswaarde

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

- * Absolute verandering van chlorideconcentratie in zweet op dag 29 ten opzichte van de uitgangswaarde
- * Absolute verandering van de ademhalingsdomeinscore van de aangepaste vragenlijst voor cystische fibrose (CFQ-R) op dag 29 ten opzichte van de uitgangswaarde
- * FK-parameters van VX-121, TEZ, VX-561, IVA (deel 3), en relevante metabolieten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cystische fibrose (CF) is een chronische autosomaal recessieve ziekte met ernstige morbiditeit en vaak met vroegtijdige sterfte. Er is momenteel geen genezing. CF treft wereldwijd 70.000 mensen (ongeveer 32.000 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 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 van de pH-balans in zweetklieren en meerdere organen, zoals de longen, alvelesklier en andere gastro-intestinale (GI) 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.^{4,5} Progressief verlies van longfunctie is de voornaamste doodsoorzaak. Meer effectieve behandelingen zijn nodig voor CF.

CFTR-modulatorbehandelingen werden ontwikkeld om de CFTR-functie te herstellen. De modulatorcombinatie van VX-121, TEZ, en VX-561 is getest in cellen van CF-patiënten en bleek zeer effectief. In dit onderzoek wordt getest of personen met CF met een enkele kopie van F508del, en een tweede mutatie (een minimale functiemutatie) klinisch voordeel hebben bij VX121/TEZ/VX-561. Voor deze patiëntenpopulatie zijn er geen goedgekeurde CFTR-modulatiebehandelingen.

VX 561 (voorheen bekend als CTP 656) is een gedeutereerd isotoop van IVA met een specifiek patroon van 9 gesubstitueerde deuteriumatomen. In vitro gegevens tonen een vermogen van VX 561 in menselijke bronchiale epitheelcellen (human bronchial epithelial, HBE) aan dat vergelijkbaar is met dat van IVA. Veiligheidsfarmacologie en niet-klinische toxicologie-onderzoeken naar VX 561 tonen een veiligheidsprofiel aan vergelijkbaar met dat van IVA.

Klinische fase 1-onderzoeken bij gezonde proefpersonen tonen aan dat VX 561 een verminderde klaringssnelheid, verhoogde blootstelling, hogere plasmaniveaus na 24 uur en een langere halfwaardetijd had vergeleken met IVA, zodoende wordt een eenmalige dagelijkse dosis ondersteund (zie de brochure van de onderzoeker voor VX 561).

VX 121 is een volgende generatie CFTR-corrector. In vitro verbetert VX 121 ook de verwerking en het transport van gemuteerd CFTR 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. Voor HBE-cellen afgeleid van mensen die homozygoot zijn voor F508del en mensen die heterozygoot zijn voor F508del en met een minimale functie (MF)

CFTR-mutatie (F/MF HBE-cellen) die in vitro worden onderzocht, verhoogde de drievoudige combinatie (triple combination, TC) van VX 121, TEZ en IVA (VX 121/TEZ/IVA) het CFTR-chloridetransport meer dan de dubbele combinatie van VX 121 en ofwel TEZ ofwel IVA onder de meest onderzochte omstandigheden (zie de brochure van de onderzoeker voor VX 121).

Dit is het tweede klinisch onderzoek naar VX 121 en deel 1 is ontworpen om de veiligheid en doeltreffendheid te onderzoeken van VX 121 in TC met TEZ/VX 561 bij proefpersonen met CF die heterozygoot zijn voor F508del en met een MF CFTR-mutatie (F/MF-genotypen). Door het uitvoeren van het onderzoek bij proefpersonen met deze genotypen wordt het effect van het behandelen van 1 responsief allel onderzocht (F508del). Daarnaast wordt de veiligheid en doeltreffendheid van VX 121 in TC met TEZ/VX 561 onderzocht bij proefpersonen met CF die homozygoot zijn voor F508del (F/F-genotype) in deel 2 of in TC met TEZ/IVA bij proefpersonen met CF met F/MF-genotypen in deel 3, als de sponsor ervoor kiest om deze optionele delen van het onderzoek uit te voeren, gebaseerd op de algemene ontwikkelingsdoelstellingen voor het programma en de resultaten van andere onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

Deel 1 (proefpersonen met F/MF-genotypen) en 2 (optioneel; proefpersonen met het F/F-genotype)

- * Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van VX-121 in drievoudige combinatie (DC) met tezacaftor (TEZ)/VX-561 (gedeutereerd ivacaftor [IVA])

- * Het evalueren van de werkzaamheid van VX-121 in DC met TEZ/VX-561

Deel 3 (optioneel; proefpersonen met het F/MF-genotype)

- * Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van VX-121 in DC met TEZ/IVA

- * Het evalueren van de werkzaamheid van VX-121 in DC met TEZ/IVA

Secundaire doelstellingen

Deel 1 en 2.

- * Het evalueren van het farmacodynamisch (FD) effect van VX-121 in DC met TEZ/VX-561

- * Het evalueren van de farmacokinetiek (FK) van VX-121, wanneer toegediend in DC met TEZ/VX-561

- * Het evalueren van de FK van TEZ, VX-561 en hun respectievelijke metabolieten wanneer toegediend in DC met VX-121

Deel 3

- * Het evalueren van het FD-effect van VX-121 in DC met TEZ/IVA

- * Het evalueren van de FK van VX-121, wanneer toegediend in DC met TEZ/IVA

- * Het evalueren van de FK van TEZ, IVA en hun respectievelijke metabolieten wanneer toegediend in DC met VX-121

Onderzoeksopzet

Dit is een 3-delig, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo- en TEZ/IVA-gecontroleerd, proof-of-concept fase 2-onderzoek van VX-121. Delen van het onderzoek kunnen in parallel of sequentieel worden uitgevoerd.

Deel 1: Proefpersonen met F/MF-genotypen

Deel 1 evalueert VX-121 in DC met TEZ/VX-561 zoals getoond in afbeelding 2-1. De uitwasperiode (18 ± 3 dagen) is opgenomen om een meer grondige evaluatie van blootstellingsresponsrelaties van VX-121 mogelijk te maken door FK- en FD-beoordelingen uit te voeren tijdens de uitwas van VX-121.

Geplande doses

DC-5 mg is optioneel. De geplande VX-121 doses van 5 mg, 10 mg en 20 mg q.d. kunnen worden aangepast op basis van nieuwe gegevens van proefpersonen met CF in deel D van onderzoek VX17-121-001 (onderzoek 001). Er worden echter niet meer dan 3 dosisniveaus van VX-121 geëvalueerd en de hoogste dosis zal 20 mg q.d. niet overschrijden.

De dosis van TEZ en VX-561 zal TEZ 100 mg per dag (q.d.) en VX-561 150 mg q.d. zijn.

Deel 2 (optioneel): Proefpersonen met F/F-genotype

Deel 2, een optioneel deel van het onderzoek, dat naar goeddunken van de sponsor zal worden uitgevoerd, evalueert VX-121 in DC met TEZ/VX-561 zoals weergegeven in afbeelding 2-2.

Alle proefpersonen moeten de TEZ/IVA-inlooperperiode voltooien om een betrouwbare uitgangswaarde tijdens de behandeling (TEZ/IVA) vast te stellen. De uitwasperiode van 4 weken is opgenomen om het effect op FD en werkzaamheidseindpunten te evalueren wanneer proefpersonen na de VX-121-uitwasperiode overstappen van DC naar TEZ/IVA.

Geplande doses

* Deel 2 zal dezelfde VX-121 dosis (20 mg q.d.) evalueren die in deel 1 werd gebruikt. Deze dosis kan worden verlaagd op basis van nieuwe gegevens uit deel D van onderzoek 001.

* De dosis van TEZ en VX-561 zal TEZ 100 mg q.d. en VX-561 150 mg q.d. zijn.

* De dosis van TEZ/IVA zal TEZ 100 mg q.d./IVA 150 mg om de 12 uur (q12u) zijn.

Deel 3 (optioneel): Proefpersonen met F/MF-genotypen

Deel 3, een optioneel deel van het onderzoek, dat naar goeddunken van de sponsor zal worden uitgevoerd, evalueert VX-121 in DC met TEZ/IVA zoals weergegeven in afbeelding 2-3.

De uitwasperiode (18 ± 3 dagen) is opgenomen om een meer grondige evaluatie van blootstellingsresponsrelaties van VX-121 mogelijk te maken door FK- en FD-beoordelingen uit te voeren tijdens de uitwas van VX-121.

Geplande doses

* Deel 3 zal dezelfde VX-121 dosis (20 mg q.d.) evalueren die in deel 1 werd gebruikt. Deze dosis kan worden verlaagd op basis van nieuwe gegevens uit deel D van onderzoek 001.

* De dosis van TEZ/IVA zal TEZ 100 mg q.d./IVA 150 mg q12u zijn.

De screeningperiode zal 28 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel plaatsvinden. De onderzoeker van het centrum (of aangewezen persoon) bevestigt en documenteert de geschiktheid voor het onderzoek vóór randomisatie. Screeningbeoordelingen kunnen één keer worden herhaald om geschiktheid voor het onderzoek vast te stellen. Als herhaalde waarden van individuele beoordeling(en) zich binnen de geschiktheidscriteria bevinden en binnen het screeningtijdsvenster afgerond zijn, dan is de proefpersoon geschikt voor het onderzoek.

Deel 2 heeft een inlooperperiode vóór de behandelingsperiode. De inlooperperiode voor TEZ/IVA voor deel 2 duurt 4 weken. Proefpersonen worden beoordeeld als poliklinische patiënten.

De behandelingsperiode duurt ongeveer 4 weken. Proefpersonen worden beoordeeld als poliklinische patiënten.

Proefpersonen in deel 2 moeten aan beide onderstaande voorwaarden voldoen om in aanmerking te komen om door te gaan naar de behandelingsperiode:

- * Moeten een stabiele CF-ziekte hebben (zoals beoordeeld door de onderzoeker) en de CF-medicatie moet stabiel gebleven zijn gedurende de 28 dagen vóór het bezoek van dag 1. (Proefpersonen mogen bijvoorbeeld geen acute infectie van de opperste of onderste luchtwegen hebben, en mag geen pulmonale exacerbatie of veranderingen in behandeling [inclusief antibiotica] voor longziekten hebben binnen 28 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel in de behandelingsperiode.)

- * Mogen geen acute niet-CF ziekte hebben gehad (bijv. gastro-enteritis) binnen 14 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel in de behandelingsperiode.

Als niet aan deze voorwaarden wordt voldaan, mogen proefpersonen in deel 2 niet worden gerandomiseerd en starten met de behandelingsperiode.

Randomisatie vindt plaats vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel tijdens de behandelingsperiode en op het bezoek van dag 1 (of dag -1) nadat de geschiktheid voor het onderzoek is bevestigd (deel 1 en 3) of nadat de voorwaarden voor deelname aan de behandelingsperiode zijn bevestigd (deel 2).

De uitwasperioden duren ongeveer 18 dagen (deel 1 en 3) en 4 weken (deel 2).

Proefpersonen ondergaan ongeveer 28 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel een follow-upbezoek voor de veiligheid.

De veiligheidsfollow-up is niet vereist voor proefpersonen in deel 2 die binnen 28 dagen na het voltooien van het bezoek van dag 57 doorgaan met een commercieel beschikbaar, door een arts voorgeschreven CFTR-modulator.

Als de proefpersoon voortijdig stopt met de onderzoeksbehandeling moet een bezoek voor voortijdige beëindiging van de behandeling (early termination of treatment, ETT) gepland worden, en dit zo snel mogelijk nadat de proefpersoon

besluit om te stoppen met het onderzoeksmiddel. Voor proefpersonen die voortijdig stoppen met de onderzoeksbehandeling is ongeveer 28 dagen na hun laatste dosis van het onderzoeksmiddel een follow-upbezoek voor de veiligheid vereist.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksgeneesmiddel Actief bestanddeel: VX-121 Activiteit: CFTR-corrector (verhoogde afgifte van Cl⁻) Sterkte en toedieningsweg: 5 mg tablet voor orale toediening Actief bestanddeel: TEZ (VX-661) Activiteit: CFTR-corrector (verhoogde afgifte van Cl⁻) Sterkte en toedieningsweg: 50 mg TEZ tablet voor orale toediening Actief bestanddeel: VX-561 Activiteit: CFTR-potentiator (verhoogde afgifte van Cl⁻) Sterkte en toedieningsweg: 50 mg VX-561 tablet voor orale toediening Actief bestanddeel: TEZ (VX-661) en IVA (VX-770) Activiteit: CFTR-corrector en -potentiator (verhoogde afgifte van Cl⁻) Sterkte en toedieningsweg: 100 mg TEZ/150 mg IVA, filmomhulde vaste dosiscombinatie (FDC) tablet voor orale toediening Actief bestanddeel: IVA (VX-770) Activiteit: CFTR-potentiator (verhoogde afgifte van Cl⁻) Sterkte en toedieningsweg: 150 mg filmomhulde tablet voor orale toediening

Inschatting van belasting en risico

Alle geneesmiddelen kunnen bijwerkingen veroorzaken; de mate waarin dit gebeurt, verschilt. Proefpersonen worden tijdens het onderzoek gemonitord op eventuele bijwerkingen. Enkele mogelijke risico's en ongemakken worden hier beschreven, maar er kunnen ook andere risico's en bijwerkingen optreden die nog niet bekend zijn.

Tot op heden is VX-121 alleen of de drievoudige combinatie VX-121/tezacaftor/ivacaftor toegediend aan ongeveer 75 gezonde vrijwilligers. De meest voorkomende klachten waren buikklachten (gas, misselijkheid, diarree, brandend maagzuur), hoofdpijn, klachten aan de bovenste luchtwegen (nasofaryngitis, hoesten), duizeligheid, uitslag, rugpijn, vermoeidheid en het gevoel van haaruitval. Sommige proefpersonen stopten met het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel als gevolg van de huiduitslag. De huiduitslag herstelde na stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel. VX-121 is onderzocht bij dieren. Er werden geen bijwerkingen opgemerkt.

Mogelijke risico's van alleen ivacaftor en een combinatie van tezacaftor/ivacaftor:

Tot op heden hebben meer dan 2000 deelnemers ten minste 1 dosis van alleen IVA of een combinatie van TEZ/IVA gekregen.

De bijwerkingen in verband met alleen IVA of de combinatie van TEZ/IVA staan hieronder vermeld:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen die zich bij * 10% voordeden waren onder meer:

- * Hoofdpijn (24%)
- * Keelpijn (22%)
- * Infectie van de bovenste luchtwegen (22%)
- * Neusverstopping (20%)
- * Buikpijn (16%)
- * Verkoudheid (15%)
- * Diarree (13%)
- * Uitslag (13%)

Vaak voorkomende bijwerkingen, die voorkwamen in *1% tot <10%, waren onder meer:

- * Duizeligheid (9%)
- * Misselijkheid (8%)
- * Bacteriën in sputum (7%)
- * Sinuscongestie (7%)
- * Loopneus (7%)
- * Rode keel (5%)

Hoge leverenzymen (aangeduid als ALT of AST) in het bloed zijn waargenomen bij sommige deelnemers die werden behandeld met IVA of met de TEZ/IVA-combinatie. De zeer hoge niveaus in deze testen kunnen leiden tot het stoppen van het onderzoeksgeneesmiddel, en deze abnormale bloedtesten kunnen beter worden nadat met het onderzoeksgeneesmiddel is gestopt. In een aantal ernstige gevallen kunnen hoge leverenzymen worden getoond als een teken van leverbeschadiging en kunnen deze permanent worden en zelfs levensbedreigend zijn. Hoewel er geen verband is gelegd tussen IVA of de TEZ/IVA-combinatie en toename van het leverenzym, wordt er bloed afgenomen om tijdens het onderzoek uw leverfunctie te controleren.

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.

Abnormaliteit van de ooglenzen (cataract) is waargenomen bij sommige kinderen en adolescenten die werden behandeld met IVA of de TEZ/IVA-combinatie. Een verband tussen IVA of de TEZ/IVA-combinatie en cataracten is onzeker, maar kan niet worden uitgesloten.

Het onderzoeksgeneesmiddel kan een zeer kleine hoeveelheid lactose bevatten, een suiker die 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 lactose-intolerantie hebben.

Risico's in verband met VX-561:

VX-561 is onderzocht bij dieren en een klein aantal gezonde vrijwilligers en proefpersonen met CF. Op basis van deze onderzoeken wordt verwacht dat de

risico's van VX-561 vergelijkbaar zijn met de risico's van ivacaftor.

Risico's van geneesmiddelinteractie (geneesmiddelen die met of tegen elkaar werken):

Vrijwel alle geneesmiddelen kunnen bijwerkingen veroorzaken. Vele daarvan zijn mild, maar sommige kunnen levensbedreigend worden als deze niet worden behandeld. De combinatie van het onderzoeksgeneesmiddel en andere medicijnen, voedingssupplementen, natuurlijke remedies en vitamines kan schadelijk zijn. Er zijn bepaalde kruidenmedicijnen zoals sint-janskruid en bepaalde vruchten en vruchtensappen (zoals grapefruitsap of producten die daarvan zijn gemaakt) die deelnemers tijdens het onderzoek niet mogen nemen.

Risico's van de onderzoeksprocedures:

Afnemen van bloedmonsters: mogelijk een blauwe plek of pijn bij het nemen van de bloedmonsters. Sommige mensen worden duizelig of vallen flauw van een bloedafname. Ook een infectie oplopen (zeldzaam), of een bloeding krijgen waar de huid wordt geprikt.

ECG: De plakstrips die voor deze test worden gebruikt, kunnen huidirritatie veroorzaken. Het verwijderen van de plakstrips veroorzaakt hetzelfde ongemak als het verwijderen van een pleister.

Spirometrie: Deelnemers kunnen tijdens of na de test de behoefte voelen om te hoesten of kunnen kortademig worden.

Zweetchloridetest: De zweettest kan tintelingen veroorzaken op de huid waar de plakstrips worden geplaatst. In sommige gevallen kunnen blaasachtige bultjes ontstaan die binnen 2-3 uur verdwijnen. Er is een kleine kans op lichte verbranding van de huid. Dit gebeurt bij minder dan 1 op 50.000 mensen. Wanneer dit gebeurt, is het gewoonlijk licht en wordt het binnen een tot twee weken beter met weinig of geen littekens.

Directe voordelen kunnen al dan niet in verband worden gebracht met deelname aan het onderzoek. De informatie uit dit onderzoek zal helpen om CF of andere ziekten in de toekomst te behandelen en vergroot wetenschappelijke kennis

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

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Proefpersoon tekent en dateert een formulier voor geïnformeerde toestemming (informed consent form, ICF).
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 18 jaar of ouder op het moment van het tekenen van de geïnformeerde toestemming.
4. Vrouwelijke proefpersonen moeten bij het screeningsbezoek een negatieve uitslag hebben op een zwangerschapstest op serum.
5. Lichaamsgewicht ≥ 35 kg.
6. Proefpersonen moeten bij de screening in staat zijn om een geldig (voldoende hoeveelheid) zweetmonster te produceren. Indien de eerste screeningverzameling leidt tot onvoldoende zweetvolume, dan kan de afname van zweetchloride eenmaal herhaald worden. Proefpersonen moeten bij de screening een zweetchloridewaarde hebben van ≥ 60 mmol/l of dit moet gedocumenteerd zijn in de vorm van een laboratoriumverslag in het medisch dossier

van de proefpersoon.

7. Bevestigde diagnose van CF zoals vastgesteld door de onderzoeksarts.

8. Proefpersonen moeten een geschikt CFTR-genotype hebben, zoals hieronder aangegeven. Als de screeningresultaten voor het CFTR-genotype niet zijn ontvangen vóór de inlooperperiode (deel 2) of de randomisatie (deel 1 en 3), kan een eerder laboratoriumverslag van het CFTR-genotype worden gebruikt om de geschiktheid vast te stellen. Proefpersonen die zijn geïnccludeerd en bij wie het genotype bij de screening de geschiktheid voor het onderzoek niet bevestigt, moeten stoppen met het onderzoek.

* Deel 1 en 3: Heterozygoot voor F508del met een tweede CFTR-allel met een mutatie die geen eiwitten produceert, of een eiwit produceert dan niet reageert op een behandeling met TEZ, IVA of TEZ/IVA

* Deel 2: Homozygoot voor F508del

9. Proefpersoon moet een geforceerd ademhalingsvolume in 1 seconde (forced expiratory volume in 1 second, FEV1) hebben van *40% en *90% van de voorspelde normale waarde voor leeftijd, geslacht en lengte (vergelijkingen van het Global Lung Function Initiative [GLI]) bij het screeningbezoek. Spirometriemetingen moeten voldoen aan de criteria van de American Thoracic Society/European Respiratory Society voor aanvaardbaarheid en herhaalbaarheid.

10. Stabiele CF-ziekte zoals beoordeeld door de onderzoeksarts.

11. Bereid om een stabiele CF-behandeling te blijven volgen (anders dan de in het protocol gespecificeerde veranderingen in CFTR-modulatorkuur) tot het follow-upbezoek voor de veiligheid.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgeschiedenis van een comorbiditeit die, naar de mening van de onderzoeksarts, de resultaten van het onderzoek kunnen verwarren of een extra risico kunnen vormen bij het toedienen van het onderzoeksmiddel aan de proefpersoon.

2. Voorgeschiedenis van klinisch significante cirrose met of zonder portale hypertensie.

3. Risicofactoren voor Torsade de Pointes en andere ventriculaire aritmieën, inclusief maar niet beperkt tot een voorgeschiedenis van een van de volgende: familiair lang QT-syndroom, chronische hypokaliëmie, hartfalen, linkerventrikelhypertrofie, chronische bradycardie, myocardiinfarct, cardiomyopathie, voorgeschiedenis van hartritmestoornissen (ventriculair of atriumfibrilleren), obesitas, acute neurologische incidenten (subarachnoïdale bloeding, intracranieële bloeding, cerebrovasculair accident of intracranieel trauma) of autonome neuropathie.

4. Elk van de volgende afwijkende laboratoriumwaarden bij de screening:

* Hemoglobine <10 g/dl

* Totaal bilirubine *2 × bovengrens van normaal (upper limit of normal, ULN)

* Aspartaattransaminase (AST), alaninetransaminase (ALT), gammaglutamyltransferase (GGT) of alkalinefosfatase (ALP) *3 × 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))^{10,11} bij proefpersonen *18 jaar oud

5. 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 de eerste dosis TEZ/IVA in de inlooperperiode (deel 2) of de eerste dosis van het onderzoeksmiddel in de behandelingsperiode (deel 1 en 3).

6. Longinfectie met organismen geassocieerd met een snellere afname van de longstatus (bijv. 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 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 maand vóór de datum van geïnformeerde toestemming.

7. Een acute ziekte die geen verband houdt met CF (bijv. gastro-enteritis) binnen 14 dagen vóór de eerste dosis TEZ/IVA in de inlooperperiode (deel 2) of de eerste dosis van het onderzoeksmiddel in de behandelingsperiode (deel 1 en 3).

8. Standaard 12 kanaals ecg waarop QTcF >450 msec aangetoond wordt bij de screening. Als QTcF langer is dan 450 msec wordt het ecg 2 keer herhaald en wordt het gemiddelde van de 3 QTcF-waarden gebruikt om de geschiktheid van de proefpersoon te bepalen.

9. Voorgeschiedenis van transplantatie van een vast orgaan of hematologische transplantatie.

10. Voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik in het voorgaande jaar, waaronder, maar niet beperkt tot, cannabis, cocaïne en opiaten, naar het oordeel van de onderzoeksarts.

11. Huidige of eerdere deelname aan een onderzoek of een experimentele behandeling met uitzondering van de onderstaande:

- * Huidige of eerdere deelname aan een experimenteel onderzoek met een Vertex CFTR-modulator. Een uitwasperiode van 28 dagen moet verstreken zijn vóór dag 1.

- * Voor prospectieve proefpersonen met huidige of eerdere deelname in alle andere experimentele onderzoeken moet een uitwasperiode van 28 dagen of 5 terminale halfwaardetijden (welke langer is) verstreken zijn vóór de screening. De duur van de verstreken tijd kan langer zijn indien vereist door lokale voorschriften.

- * Huidige deelname aan een niet-interventioneel onderzoek (inclusief observationele onderzoeken en onderzoeken met beoordelingen zonder toediening van een onderzoeksmiddel of toewijzing aan andere interventies) is toegestaan.

12. Gebruik van verboden medicatie (zoals gedefinieerd in tabel 9-1 van het protocol), binnen het gespecificeerde tijdsvenster vóór de eerste dosis TEZ/IVA in de inlooperperiode (deel 2) of de eerste dosis van het onderzoeksmiddel in de behandelingsperiode (deel 1 en 3).

13. De proefpersoon of een naast familielid van de proefpersoon is de onderzoeksarts of een subonderzoeker, 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.

14. Zwangere vrouwelijke proefpersonen of vrouwelijke proefpersonen die borstvoeding geven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	02-08-2019
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Generieke naam: Tezacaftor

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2018-002496-18-NL
CCMO	NL68303.091.19
Ander register	tbd