

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patiënten met cystische fibrose die tacrolimus gebruiken, een geneesmiddelen interactie studie

Gepubliceerd: 04-01-2021 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Onderzoek naar de farmacokinetiek van de interactie van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor met tacrolimus zal ons inzicht geven in de haalbaarheid om de tacrolimus waarden binnen het streefbereik te houden. Als dat het geval is en patiënten de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52229

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Kaftac

Aandoening

- Respiratoire aandoeningen, congenitaal
- Luchtwegaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Cystische fibrose, taaislijmziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HagaZiekenhuis

Overige ondersteuning: er zijn diverse subsidies aangevraagd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cystische fibrose, geneesmiddelen interactie studie, Kaftrio, Tacrolimus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Pharmacokinetische parameters: T_{1/2}, T_{max}, C_{max}, C_{min}, AUC gemeten met en zonder co-administratie of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, ter bepaling van de AUC Ratio van tacrolimus ($RAUC = \frac{AUC \text{ van tacrolimus + elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor}}{AUC \text{ tacro}}$) in week 1, 2, 3 and 4 na start elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor behandeling
- Verandering in T_{1/2}, T_{max}, C_{max}, C_{min} na co-administratie met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor gemeten in week 1, 2, 3 en 4 na start elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor.
- Aantal en hoogte van mogelijke aanpassing in de dosering van tacrolimus om binnen de therapeutische window te blijven.

Secundaire uitkomstmaten

- Absolute verandering in longfunctie (FVC en FeV₁), absolute verandering in kwaliteit van leven (CFQ vragenlijst), absolute verandering in gewicht (BMI) op week 1,2, 3, en 4 na start elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor
- absolute verandering in zweetest uitslag (chloride spiegels): baseline tot einde studie

-Dalconcentraties van elexacaftor, tezacaftor, en ivacaftor gemeten op week

1,2,3 en 4 ma start elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor.

-Veiligheid en effectiviteit gebaseerd op aantal gemelde (S) AEs, labwaarden en metingen vitale functies.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Taaistlijmziekte (cystische fibrose, CF) is een chronische, erfelijke ziekte van meerdere organen die wordt veroorzaakt door de afwezigheid of disfunctie van het cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) eiwit. In de afgelopen jaren zijn CFTR-eiwitmodulatoren ontwikkeld, die de CFTR-functie verbeteren enerzijds door versterking van het abnormale eiwitkanaal aan het celoppervlak (ivacaftor), anderzijds door correctie van het eiwittransport naar het celoppervlak (lumacaftor, tezacaftor, elexacaftor). Deze behandelingen zijn nu goedgekeurd door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) en de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) voor gebruik bij mensen met CF met bepaalde genotypen.

Recente onderzoeken laten een indrukwekkend klinisch effect zien van combinatietherapie met elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor. Te denken valt hierbij aan een verbeterde longfunctie van 13 procentpunten en een verbetering in kwaliteit van leven. De resultaten van de klinische studies zijn veelbelovend en tonen potentieel levens-veranderende verbeteringen voor deze patiënten.

Hoewel veel patiënten baat zullen hebben bij de behandeling met deze zeer effectieve modulatoren, wordt het gebruik ervan niet aanbevolen voor CF-patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan. Dit vanwege mogelijk verwachte geneesmiddelinteractie.

Patiënten met CF ontwikkelen tijdens hun leven problemen in verschillende orgaansystemen. Bij sommige CF-patiënten is een nier- of levertransplantatie nodig vanwege ernstig orgaan falen. Na transplantatie worden deze patiënten behandeld met anti-afstotingstherapie, meestal tacrolimus, een calcineurineremmer en een substraat van CYP3A4.

Tacrolimus heeft een klein therapeutisch window en gelijktijdige toediening van elexacaftor/ tezacaftor/ivacaftor met tacrolimus, ook een substraat van CYP3A4, zou de blootstelling aan tacrolimus kunnen verhogen en daardoor het risico op toxiciteit verhogen.

Gezien de grote klinische effecten van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor wordt de noodzaak om de veiligheid van gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen te onderzoeken steeds belangrijker. In deze studie willen we de farmacokinetische interactie onderzoeken van gelijktijdige toediening van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor en tacrolimus bij lever- of niertransplanteerde volwassen CF-patiënten.

Doel van het onderzoek

Onderzoek naar de farmacokinetiek van de interactie van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor met tacrolimus zal ons inzicht geven in de haalbaarheid om de tacrolimus waarden binnen het streefbereik te houden. Als dat het geval is en patiënten de medicijncombinatie goed verdragen, kunnen ook patiënten na solide orgaantransplantatie profiteren van de behandeling met deze zeer effectieve CFTR-modulatoren.

Het onderzoeken van de farmacokinetische interactie van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor en tacrolimus bij volwassen CF-patiënten die tacrolimus gebruiken na nier- of levertransplantatie door:

- kwantificering van het effect van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor op de biologische beschikbaarheid van tacrolimus.
- kwantificering van de dosisaanpassing van tacrolimus tijdens gelijktijdige toediening met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor.

Onderzoeksopzet

mono-centrum, open label geneesmiddelen interventie studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patienten worden gedurende 4 weken behandeld met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. Ochtend dosering: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor 100mg/50mg/75mg, 2 tabletten Avond dosering: 1 tablet 150 mg ivacaftor De studiemedicatie wordt oraal ingenomen met een gestandaardiseerde vette snack en 3 creon tabletten.

Inschatting van belasting en risico

Studie belasting:

Screening: 1 uur: check in en exclusie criteria, medische geschiedenis en informed consent procedure

Overige 6 visites zullen een halve dag in beslag nemen:

invullen vragenlijst (dag -14,1,18 en 28), Meten vitale functies, lichamelijk onderzoek, longfunctie (dag -14,1,18 en 28), zweetest (alleen dag -14 en dag

28), Safety bloedafname (oa leverfuncties) en bloedafname voor PK bepalingen op t=0 (vlak voor inname tacrolimus), t=1 uur en t=3 uur na inname tacrolimus.

Voor de safety bloedafname zijn 3 buizen a 5 ml nodig
Voor de PK afname is per tijdstip 1 buis a 10 ml nodig.

Gedurende de studie zal de patient thuis 3x in de week een bloedafname via een vingerprik doen (dry blood spot methode) en stuurt dit via de post op naar het laboratorium. Dit zal per keer ongeveer 15 minuten duren.

De studie handelingen brengen geen risico voor de patient mee.

Tijdens het onderzoek worden geregistreerde medicijnen in gangbare dosering gebruikt.

Omdat er echter wel geneesmiddelen interacties worden verwacht, zal de gezondheid van de deelnemers en hun blootstelling aan tacrolimus nauwlettend gevolgd worden om er zeker van te zijn dat de bloedconcentraties van tacrolimus binnen de streefwaarden blijven. Wanneer dit niet het geval is zal direct overleg plaatsvinden met de behandelend transplantatiearts en zal er zonodig een doseringsaanpassing van tacrolimus volgen.

De verwachting is dat in combinatie met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor er een risico bestaat op te hoge tacrolimus concentraties in het bloed. Daarnaast zou tacrolimus de afbraak van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor kunnen remmen met mogelijk te hoge elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor blootstelling als gevolg.

Gezien de smalle therapeutisch breedte van tacrolimus is het belangrijk de blootstelling hieraan goed te monitoren. Wij verwachten zo de risico's op bijwerkingen te minimaliseren.

Contactpersonen

Publiek

HagaZiekenhuis

Els Borst-Eilersplein 275
Den Haag 2545AA
NL

Wetenschappelijk

HagaZiekenhuis

Els Borst-Eilersplein 275

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Volwassenen, 18 jaar en ouder op dag van informed consent
- Diagnose Cystische fibrose met een (bevestigd) genotype dat geregistreerd is voor behandeling met elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor
- Lever of niersptransplantatie langer dan 1 jaar geleden op dag van informed consent
- Huidig gebruik van tacrolimus
- Schriftelijke toestemming voor deelname

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gebruik van medicatie die worden gemetaboliseerd door het CYP3A enzym, of van invloed zijn op het CYP3A enzyme.
- Contra indicatie voor gebruik van elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor
- Orgaan resectie in de afgelopen 3 maanden
- Exacerbatie CF (gedefinieerd door gebruik van intraveneuse antibiotica) binnen 1 maand voor start studie
- Zwanger/ het geven van borstvoeding
- Zwangerschapswens

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 25-02-2022

Aantal proefpersonen: 5

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-01-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-05-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-03-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

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	EUCTR2020-005224-12-NL
CCMO	NL75837.058.20

Resultaten

Einddatum onderzoek:	03-06-2022
Totaal aantal deelnemers:	5