

Inzicht krijgen in de blootstellingseffect relatie van behandeling met Elexacaftor/Tezacaftor /Ivacaftor bij mensen met cystische fibrose.

Gepubliceerd: 13-02-2024 Laatste bijgewerkt: 18-11-2024

Primaire doelstelling: Het vergelijken van de blootstelling aan ETI in een groep mensen met cystic fibrosis die de grootste afname in zweetchloride vertonen en de kleinste afname in zweetchloride.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Respiratoire aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON56478

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Blootstelling-effect relatie van ETI behandeling bij pwCF

Aandoening

- Respiratoire aandoeningen, congenitaal
- Luchtwegaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Cystische fibrose, Taaislijmziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HagaZiekenhuis

Overige ondersteuning: Overige subsidie aanvragen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cystische fibrose, Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor, farmacologie, Zweetchloride

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De dalconcentratie (C_{trough}) van ETI in alle 20 verzamelde bloedmonsters voor statistische analyse. We zullen de C_{trough} van de groep met de grootste absolute afname in zweetchloride vergelijken met de C_{trough}-niveaus van de groep met de kleinste absolute afname in zweetchloride. Aangezien onze onderzoeksgroep klein is, zullen we een niet-parametrische Mann-Whitney U-test gebruiken om de C_{trough} van ETI in beide groepen te vergelijken.

Secundaire uitkomstmaten

niet toepasbaar

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Op 1 januari 2022 is het gebruik van Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) vergoed in Nederland voor volwassenen met cystic fibrosis (CF) en minstens één kopie van de F508del-mutatie. De behandeling omvat het innemen van 2 tabletten ETI 's ochtends en 1 tablet ivacaftor 's avonds. ETI is een combinatie van twee correctoren, Elexacaftor en Tezacaftor, en één potentiator, Ivacaftor.

De behandeling met ETI heeft een indrukwekkend klinisch effect laten zien. Desondanks is er, ondanks de effectiviteit op groepsniveau, een hoge mate van variabiliteit in de respons op de behandeling bij individuen met dezelfde mutatie in het Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR) gen, zelfs met gestandaardiseerde doseringen. In de dagelijkse praktijk zijn er meer bijwerkingen waargenomen dan verwacht op basis van registratiestudies. Bijwerkingen zoals verhoogde transaminasen, bilirubine, creatinekinase, huiduitslag en mentale problemen zijn waargenomen bij mensen met CF die

behandeld worden met ETI.

Er is momenteel beperkte informatie beschikbaar over hoe blootstelling aan CFTR-modulatoren het klinische effect van deze medicijnen beïnvloedt, en de relatie tussen blootstelling en (bij)werkingen is nog steeds niet duidelijk. Om ons begrip van deze relatie te verbeteren, zullen we de dalspiegels van ETI vergelijken bij 10 mensen met CF die het hoogste klinische effect vertonen, met die van 10 mensen met CF die het laagste klinische effect vertonen.

Zweetchloride zal worden gebruikt als klinisch eindpunt omdat zweetchloride kan dienen als een substituut-biomarker voor CFTR-functie, aangezien de hoeveelheid ervan de activatie van het CFTR-eiwit aangeeft. Hoewel de reproduceerbaarheid van de zweettest matig is, heeft het als voordeel dat het onafhankelijk is van de ernst van de CF-ziekte, aangezien zweetklieren niet lijken te worden beïnvloed door de voortgang van CF. In deze studie hypothetiseren we dat mensen met CF die een grotere daling hebben in absolute zweetchloride niveau ook een hogere concentratie ETI in hun bloed hebben vergeleken met degenen met minder daling in hun absolute zweetchloride niveau.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: Het vergelijken van de blootstelling aan ETI in een groep mensen met cystic fibrosis die de grootste afname in zweetchloride vertonen en de kleinste afname in zweetchloride.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een single-centre studie waarin 20 pwCF zullen worden opgenomen. De 10 patiënten met de hoogste absolute afname in zweetchloride en de 10 patiënten met de laagste absolute afname in zweetchloride, die momenteel worden behandeld met ETI, zullen worden geselecteerd voor de studie. Daarna zullen we hen vragen om deel te nemen aan het onderzoek. Geïnteresseerde patiënten zullen worden doorverwezen naar de hoofdonderzoeker, die hen zal informeren over het onderzoek en om hun toestemming zal vragen. Alle deelnemers zullen een informatieve brief en een toestemmingsformulier ontvangen en krijgen minstens 2 dagen de tijd om te beslissen over hun deelname. Als de patiënten instemmen om deel te nemen, wordt een afspraak gemaakt voor het afnemen van een bloedmonster. Indien mogelijk zullen we hun onderzoeksbezoek combineren met hun reguliere afspraak op de polikliniek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Eenmaal een veneuze punctie voor het afnemen van 5 ml bloed.

Inschatting van belasting en risico

De geïnccludeerde pwCF zullen het ziekenhuis één keer bezoeken. Een bloedmonster wordt verzameld vóór hun dagelijkse dosis ETI door middel van een venapunctie. Wij beschouwen de studie niet als hoogrisico, aangezien de patiënten met cystic fibrosis die deelnemen aan de studie zullen doorgaan met hun bestaande ETI-behandeling, die is goedgekeurd door zowel de FDA als de EMA, en al dagelijks door de patiënten wordt gebruikt. De dosis die in de studie wordt gebruikt, zal dezelfde zijn als de standaarddosis. De enige interventie is dat gedurende de studie één bloedmonster wordt afgenomen door middel van venapunctie en deelnemers wordt gevraagd hun ochtenddosis ETI na de venapunctie in het ziekenhuis in te nemen. Hun bezoeken worden daarom gepland in de ochtend.

Contactpersonen

Publiek

HagaZiekenhuis

Els Borst-Eilersplein 275
Den Haag 2545AA
NL

Wetenschappelijk

HagaZiekenhuis

Els Borst-Eilersplein 275
Den Haag 2545AA
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)

Om in aanmerking te komen voor deelname aan dit onderzoek, moet een proefpersoon aan al de volgende criteria voldoen:

- 1.Cystic fibrosis gebaseerd op DBC-code (specialisme: 0322; Diagnose: 1403).
- 2.Gebruik van Kaftrio-tabletten met een dosering van 75/5/100 mg en ATC-code: R07AX32
- 3.Gebruik van de standaarddosering ETI (2 tabletten in de ochtend) en Ivacaftor (1 tablet in de avond).
- 4.Beschikbaarheid van een uitgang en een zweetchloride waarde tijdens ETI-behandeling
- 5.Een homozygote F508del-mutatie in het CFTR-gen
- 6.Een stabiele klinische toestand gedefinieerd als geen longexacerbatie in een periode van 4 weken voor de studiebezoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een potentiële deelnemer die voldoet aan een van de volgende criteria zal worden uitgesloten van deelname aan dit onderzoek:

1. Solide orgaantransplantatie
2. Het gebruik van gelijktijdige medicatie met CYP3A4-interacties tijdens de periode van bepaling van de dalconcentratie van ETI
3. Zwangerschap
4. Lever cirrhose

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 04-03-2024
Aantal proefpersonen: 20
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-02-2024
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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
CCMO	NL85749.058.23