

Fase III, gerandomiseerde, dubbelblinde studie met 75 mg TMC278 per dag versus 600 mg efavirenz per dag in combinatie met een vaste achtergrondbehandeling bestaande uit tenofovir-disoproxilfumaraat en emtricitabine bij antiretroviraal-naïeve patiënten met een hiv-1-infectie.

Gepubliceerd: 12-10-2007 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

Het primaire doel van het onderzoek is non-inferioriteit aantonen van behandeling met TMC278 75mg q.d. in vergelijking met efavirenz voor wat betreft de proportie 'virologic responders' (plasma viral load

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

Samenvatting

ID

NL-OMON32184

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Vereenvoudigd pil-regime bij naïve patiënten met TMC278

Aandoening

- Immunodeficiëntiesyndromen

Synoniemen aandoening

HIV-1 infectie - AIDS

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: de opdrachtgever van het onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Efavirenz, onbehandeld, TMC278, Truvada

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire variabele:

proportie virologic responders op 48 weken, gedefinieerd als patiënten met plasma viral load < 50 HIV-1 RNA copies/ml in beide onderzoeksarmen.

Secundaire uitkomstmaten

- Veiligheid en verdraagbaarheid van TMC278 75mg q.d. vs efavirenz over 48 en 96 weken.
- Antivirale activiteit van TMC278 75mg q.d. vs efavirenz over 48 en 96 weken.
- Immunologische verandering tov. baseline, in TMC278-groep vs efavirenz-groep.
Immunologische verandering wordt gedefinieerd als CD4+ cel telling.
- Evolutie van viraal genotype en phenotype tov. baseline over 48 en 96 weken.
- Pharmacokinetiek en relatie pharmacokinetiek/pharmacodynamiek voor wat betreft efficaciteit en veiligheid.
- Status van de gezondheid -> ahv questionnaire SF-36 en van gebruik van medische faciliteiten
- Therapietrouw -> ahv questionnaire M-MASRI.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met HIV-1 infectie worden routinematig behandeld met combinaties van 3 of 4 geneesmiddelen, van verschillende klassen (NNRTIs, NRTIs en PIs), om het risico op virale resistentie te beperken. Er is nood aan nieuwe geneesmiddelen die beter bestand zijn tegen resistentie.

Efavirenz is één van de NNRTIs die geregistreerd zijn in de VS en Europa. Met deze NNRTIs wordt cross-resistentie gezien, evenals problemen met veiligheid (hoofdzakelijk levertoxiciteit, symptomen mbt het centraal zenuwstelsel en huiduitslag). TMC278 is een NNRTI die 1 x daags kan genomen worden en die goede antiviraal effect heeft en beter bestand is tegen resistentie dan de huidige geregistreerde NNRTIs.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek is non-inferioriteit aantonen van behandeling met TMC278 75mg q.d. in vergelijking met efavirenz voor wat betreft de proportie 'virologic responders' (plasma viral load <50 HIV-1 RNA copies/ml, op 48 weken bij ARV naïeve patiënten, met maximum aanvaardbaar verschil van 12%.

Onderzoeksopzet

Dit is een interventioneel, Phase III, dubbel-blind, dubbel-dummy onderzoek, waarin men de efficaciteit, veiligheid en verdraagbaarheid van TMC278 versus Efavirenz gaat vergelijken bij ARV-naïeve, HIV-1 geïnfecteerde patiënten.

De patiënten worden ad random ingedeeld in 2 groepen:

- Groep 1:

TMC278 75mg 1 tablet per dag

EFV placebo 1 tablet per dag

Truvada (TDF 300mg q.d. + FTC 200mg q.d.) 1 tablet per dag

- Groep 2:

TMC278 placebo 1 tablet per dag

EFV 600mg q.d. 1 tablet per dag

Truvada (TDF 300mg q.d. + FTC 200mg q.d.) 1 tablet per dag

Het primaire eindpunt is op 48 weken: dan wordt virologic response nagegaan, i.e. de proportie patiënten met een plasma viral load van < 50 HIV-1 RNA copies/ml. Virologic response, i.e. de proportie patiënten met een plasma viral load van < 50 HIV-1 RNA copies/ml. wordt ook op andere tijdstippen gemeten.

Tijdelijke onderbreking van de behandeling, owv. vermoeden van toxiciteit is toegestaan. Maximale duur van enkele onderbreking is 4 weken. De maximale

cumulatieve duur van de onderbrekingen is 8 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Groep 1: TMC278 75mg 1 tablet per dag EFV placebo 1 tablet per dag Truvada (TDF 300mg q.d. + FTC 200mg q.d.) 1 tablet per dag - Groep 2: TMC278 placebo 1 tablet per dag EFV 600mg q.d. 1 tablet per dag Truvada (TDF 300mg q.d. + FTC 200mg q.d.) 1 tablet per dag

Inschatting van belasting en risico

Belasting van de patiënt:

De patiënt komt in totaal 16 keer naar het onderzoekscentrum voor studiebezoeken, inclusief screeningbezoek en follow-up bezoek, over een periode van 2 jaar (104 weken).

Risico's:

Truvada en Efavirenz (Sustiva) zijn geregistreerde geneesmiddelen met bekende bijwerkingen.

De bijwerkingen van TMC278 die het meest gemeld werden en die beschouwd werden als mild tot matig ernstig, zijn: hoofdpijn, duizeligheid, 'opvliegers', buikpijn, winderigheid, diarree, dyspepsie, misselijkheid, overmatig zweten, jeuk, vermoeidheid en slaperigheid.

Verder werden in studies met honden abnormale veranderingen gezien in de bijlief en verlaagde cortisolniveaus in het bloed. In studies met TMC278 bij mensen heeft men dit ongewenste effect op de functie van dit hormoon niet gezien. Het cortisol-peil in het bloed zal regelmatig opgevolgd worden in de loop van de studie.

Bij ratten heeft men veranderingen gezien in de schildklier. Maar bij gezonde vrijwilligers was dit niet het geval.

In een studie met honden heeft men vastgesteld dat het sperma bij een aantal honden verminderde na 6 maanden behandeling met TMC278. Dit effect op de spermaproductie is niet geëvalueerd bij mensen.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Roderveldlaan 1
2600 Berchem
BE

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Roderveldlaan 1
2600 Berchem
BE

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)

Mannelijke of vrouwelijke patiënten, van 18 jaar of ouder;
Patiënt met gedocumenteerde HIV-1 infectie;
Patiënt is nooit eerder behandeld geweest met therapeutisch HIV vaccin of met antiretrovirale medicatie vòòr screening;
HIV-1 plasma virale belasting bij screening is $>$ of $=$ 5.000 HIV-1 RNA copies/mL

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Eerdere behandeling met therapeutisch HIV vaccin of gebruik van antiretrovirale geneesmiddelen, met inbegrip van gebruik van NVP voor preventie van verticale HIV overdracht;
Gedocumenteerde genotypisch bewijs hebben van NNRTI resistentie bij screening;
Eerder gedocumenteerde HIV-2 infectie;
Patiënt heeft een actieve AIDS defining illness (met enkele uitzonderingen).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	18-12-2007
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Sustiva / Stocrin
Generieke naam:	efavirenz
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	TMC278
Generieke naam:	Nog niet gekend
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Truvada
Generieke naam:	tenofovir disoproxil fumaraat + emtricitabine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2010
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	EUCTR2007-002646-38-NL
CCMO	NL19819.091.07