

Kaletra (eenmaal-daags): gerandomiseerd onderzoek naar de Pharmakinetiek (PK) en de Pharmadynamiek (PD), veiligheid en effectiviteit van 2 maal daags lopinavir/ritonavir (kaletra) tabletten in vergelijking met eenmaal daags kaletra (op basis van gewicht en als onderdeel van een combinatie antiretrovirale therapie in HIV-1 geïnfecteerde kinderen (PENTA 18))

Gepubliceerd: 27-07-2010 Laatst bijgewerkt: 30-04-2024

In deze studie zullen de doseringsadviezen voor kinderen die de halve-dosis, pediatrische tabletten gebruiken geëvalueerd worden om een adequaat effect van lopinavir/ritonavir te handhaven. Deze studie zal onderzoeken of het eenmaal daags doseren van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON34553

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

KONCERT

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

HIV infectie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: PENTA Foundation

Overige ondersteuning: PENTA foundation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: gerandomiseerd, Kaletra, onderzoek

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Om een goede vergelijking van het aantal kinderen met een plasma RNA ≥ 50 copies/ml (bevestigd na 4 weken) te maken met de eenmaal daagse en tweemaal daagse therapie over een periode van 48 weken zal de HIV-1 virus load gemeten worden bij screening, week 0 en alle daarop volgende, volgens protocol vastgelegde, visites. Wanneer op welk moment dan ook, de HIV-1 virus load > 50 copies/ml is moet er contact opgenomen worden met de familie en zal er een nieuwe afspraak gemaakt worden om binnen 4 weken opnieuw een bepaling te laten plaatsvinden. Bloedmonsters zullen afgenomen en bewaard worden in een centraal laboratorium aan het eind van het onderzoek ter bevestiging van de HIV-1 virus load.

Een intensieve farmacokinetiek dag is noodzakelijk op het moment dat een kind

nog twee maal daags een halve dagdosis inneemt op dag 0, om de pharmacokinetiek van twee maal daags innemen van een halve dagdosis lopinavir/ritonavir tabletten (100/25mg) gebaseerd op lichaamsgewicht bij de eerste 16 kinderen uit iedere lichaamsgewicht subgroep (>15 <25 kg, >25 kg < 35 kg en >35 kg) te kunnen evalueren.

De plasma concentratie van lopinavir/ritonavir wordt bepaald in een centraal laboratorium (Radboud Universiteit in Nijmegen) volgens een speciaal gevalideerd systeem met UV detectie.

Om de PK van twee maal daags innemen van een halve dagdosis lopinavir/ritonavir tabletten te kunnen vergelijken met het eenmaal daags innemen door dezelfde kinderen zullen de kinderen die achtereenvolgens via het randomisatie systeem in de groep zijn beland die lopinavir/ritonavir tabletten eenmaal daags gaan innemen een 2e intensieve PK dag moeten ondergaan 4 weken na het starten van het eenmaal daags innemen.

Secundaire uitkomstmaten

Het HIV stadium waar de kinderen volgens de CDC classificatie (zie appendix 8) zich in bevinden zal genoteerd worden bij aanvang van de studie en bij iedere protocolaire visite. Verergering van de ziekteverschijnselen zullen genoteerd worden in de follow-up CRF evenals eventuele adverse events. Effectiviteit van een- en twee maal daags dosering van lopinavir/ritonavir tabletten zal worden vergeleken middels HIV-1 viral load en T cel metingen tijdens ieder bezoek en de aanwezigheid van HIV mutaties zal worden bekeken indien dat noodzakelijk is.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Achtergrond nederlands

Er zijn verscheidene aspecten die de behandeling van HIV-1 geïnfecteerde kinderen en volwassenen bemoeilijken. Een van de uitdagingen is om de juiste dosering van antiretrovirale medicatie vast te stellen voor een groeiend kind met de laagste kans op toxiciteit en de hoogste effectiviteit.

Bepaalde doseringsschema's gebruiken specifiek het gewicht of lichaamsoppervlakte om doseringen aan te passen voor kinderen. Pharmacokinetiek van medicijnen bij kinderen verschillen van die van volwassenen (bijvoorbeeld door aan leeftijd gerelateerde variaties in onder meer nier- en leverfuncties) wat resulteert in een verandering van opname en metabolisme van het medicijn. Het is belangrijk studies uit te voeren speciaal voor kinderen om de doseringsadviezen aan te passen in plaats van deze adviezen uit de gegevens te halen van studies die bij volwassenen zijn verricht.

De protease remmer (PI) lopinavir/ritonavir (Kaletra) wordt door de Europese en Amerikaanse richtsnoeren aanbevolen voor het behandelen van kinderen met een HIV-1 infectie. EMEA heeft aangetoond dat kinderen vanaf 2 jaar Kaletra mogen gebruiken en volgens de FDA mogen kinderen vanaf 14 dagen oud Kaletra gebruiken. Lopinavir/ritonavir is beschikbaar in drankvorm en als tabletten in doseringssterkte 200/50 mg en 100/25 mg. De 200/50 mg tabletten hebben in 2006 de originele soft-gel capsules vervangen, en de tabletten die half zo sterk zijn als de capsules (100/25 mg) zijn door EMEA en de FDA goedgekeurd in 2008 zodat er wat flexibeler omgegaan kan worden met de dosering voor pediatrische patiënten. Deze Lopinavir/ritonavir tabletten zijn goedgekeurd om door kinderen 2 x per dag te worden ingenomen. Het aantal tabletten die groeiende kinderen moeten innemen wordt gebaseerd op het lichaamsgewicht (advies FDA) of op basis van lichaamsoppervlak (advies EMEA).

Dit leidt soms tot verschillen in het aanbevolen aantal in te nemen tabletten voor kinderen (zie sectie 2.2.1 protocol). Bijvoorbeeld: een kind van 40 kg, (wat bij benadering een equivalent van lichaamsoppervlak is van 1.3 m²), zou als advies 3 tabletten van 100/25 mg 2 x daags volgens advies van EMEA krijgen terwijl volgens het advies van de FDA men op 2 tabletten 2 x daags zou uitkomen. Er is nog geen enkele studie uitgevoerd naar doseringsadviezen voor kinderen die de pediatrische tabletten (de half-doseringen) innemen.

Een andere uitdaging voor het behandelen van HIV-1 geïnfecteerde kinderen en jong volwassenen is het verbeteren van medicatietrouw, in het bijzonder voor kinderen die afhankelijk zijn van ouders of verzorgers voor toediening van de medicijnen en voor de tieners op weg naar volwassenheid en zelfstandigheid. Medicatie trouw is gerelateerd aan verschillende factoren zoals het in staat zijn pillen te slikken, het aantal pillen, of de totale hoeveelheid in te nemen medicatie, complexiteit van het medicatieschema en de wisselwerking tussen het kind, ouders/verzorgers en dagelijkse activiteiten. Het reduceren van de

frequentie van de doseringen is een voor de handliggende verbetering en komt medicatietrouw bij antiretrovirale therapie bij HIV-1 geïnfecteerde kinderen en jongvolwassenen ten goede.

Doel van het onderzoek

In deze studie zullen de doseringsadviezen voor kinderen die de halve-dosis, pediatrische tabletten gebruiken geëvalueerd worden om een adequaat effect van lopinavir/ritonavir te handhaven.

Deze studie zal onderzoeken of het eenmaal daags doseren van lopinavir/ritonavir tabletten aan kinderen die twee maal daags lopinavir/ritonavir 100/25 mg tabletten innemen net zo effectief is met betrekking tot het onderdrukken van de HIV virale load gedurende 48 weken. Ook zal in deze studie de farmacokinetiek worden onderzocht van eenmaal daags dosering en twee maal daags dosering van lopinavir/ritonavir in dezelfde groep kinderen.

(2.7 protocol)

Onderzoeksopzet

KONCERT is een prospectieve, open label, multicentrum, gerandomiseerd (1:1) phase II/III onderzoek. Kinderen worden 1:1 gerandomiseerd in 2 groepen:

groep 1. tweemaal daags lopinavir/ritonavir (BID arm)

groep 2. eenmaal daags lopinavir/ritonavir (QD arm)

Randomisatie zal gestratificeerd plaatsvinden, naar lichaamsgewicht (verdeeld over 3 groepen: P15 to Q25kg, >25 to Q35kg, >35kg).

In totaal zullen 160 kinderen, ouder dan 18 maanden worden geïncludeerd. Alle proefpersonen worden gevolgd totdat de laatst geïncludeerde proefpersoon 48 weken van follow-up heeft afgesloten

Onderzoeksproduct en/of interventie

In verband met het onderzoek zijn er zijn 3 opeenvolgende visites (screening, week 4 en week 8) gepland buiten de routine controle visites die normaal gesproken al elke 3 maanden plaats vinden. Dit zou kunnen betekenen dat kinderen wat extra tijd vrij van school zouden moeten nemen en dat ouders extra tijd vrij moeten nemen van hun werk. > Kinderen die meedoen met de farmacokinetische studie zullen 1 of 2 keer (afhankelijk van de randomisatie) een dagopname van 12 uur moeten doormaken in week 0 en week 4. Dit zou ook kunnen betekenen dat daar een overnachting bij hoort, afhankelijk van de tijden waarop bloed moeten worden afgenomen. Dit geeft een extra belasting met het ook opmet het eventueel vrij nemen van school of werk voor kinderen en ouders en dit kan ook extra belasting geven voor ouders met het oog op het regelen van oppas voor de eventuele andere kinderen in het gezin.

Inschatting van belasting en risico

Er is een klein risico dat de HIV virale load weer detecteerbaar wordt voor de kinderen die meedoen met deze studie. Als een verhoogde HIV virale load is bevestigd na herhaling van de bepaling (welke gedaan te worden dient binnen 4 weken) bij de proefpersoon die gerandomiseerd is in de eenmaal daags lopinavir/ritonavir arm moet de dosering teruggezet worden naar tweemaal daags en de proefpersoon die in het tweemaal daags arm terecht gekomen was moet een passende alternatieve therapie voorgeschreven krijgen.

Contactpersonen

Publiek

PENTA Foundation

Clinica Pediatrica, via Gustiniani 3
31528 Università di Padova
IT

Wetenschappelijk

PENTA Foundation

Clinica Pediatrica, via Gustiniani 3
31528 Università di Padova
IT

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Inclusiecriteria:

Kinderen moeten voldoen aan volgende eisen:

- * leeftijd: < 18 jaar met bewezen HIV-1 infectie
 - * gew >15 kg
 - * in staat tabletten in zijn geheel door te slikken
 - * stabiel CD4 getal (niet dalende) die in de afgelopen 24 weken worden behandeld met een antiretrovirale combinatie therapie die lopinavir/ritonavir (kaletra) bevat
 - * huidige inname van lopinavir/ritonavir 2 x per dag en patiënten zijn bereid om na de screeningsvisite over te gaan naar een 1 x daags inname van lopinavir/ritonavir in tablet vorm (als ze nog geen tabletten zouden slikken). De participanten zijn bereid, indien nodig, de dosering volgens de aanbevelingen van de FDA doseringsplan, gebaseerd op lichaamsgewicht (zie 7.2.2) in te nemen. Wanneer er wordt deelgenomen aan de PK studie, zijn de participanten bereid vanaf de screeningvisite lopinavir/ritonavir tabletten in halve sterkte (100/25 mg) 2 x daags in te nemen volgens de aanbevelingen van de FDA doseringsplan, gebaseerd op lichaamsgewicht, indien dit noodzakelijk mocht zijn (zie 7.2.1)
 - *(HIV1 RNA <50 copies/ml) gedurende de laatste 24 weken gemeten op minimaal twee momenten.
 - * Kinderen en verzorgers zijn bereid om deel te nemen aan de PK studie als ze een van de eerste 16 kinderen zijn die gerandomiseerd worden in een van de lichaamsgewicht subgroepen van de studie, en bereid zijn om een tweede PK meeting te ondergaan indien zij gerandomiseerd zijn to inname van eenmaal daags lopinavir/ritonavir.
 - * Ouders/verzorgers en kinderen hebben een geschreven toestemmingsformulier ingevuld;*
- De eerste 16 kinderen uit de lichaamsgewicht subgroepen zullen aan de PK studie deelnemen, en zijn bereid om twee maals daags een halve dagdosis lopinavir/ritonavir tabletten (100/25mg) in te nemen, aangepast volgend de FDA doseringsaanbevelingen op basis van lichaamsgewicht tijdens de screenings visite. In het geval dat in de PK studie voldoende PK data voorhanden zijn van 16 kinderen in ieder lichaamsgewicht subgroep met een twee maal daags doseringsschema en 8 kinderen in iedere lichaamsgewicht subgroep in een eenmaal daags doseringsschema, zal het niet langer noodzakelijk zijn om nieuwe participanten in deze PK studie te laten deelnemen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie criteria:

1. kinderen die een anti-retrovirale combinatie therapie gebruiken die een NNRTI, fosamprenavir of nelfinavir bevat
2. kinderen die in het verleden virologisch hebben gefaald op een PI bevattend anti-retroviraal regime (viraal falen wordt gedefinieerd als op twee opeenvolgende HIV-1 RNA metingen van >1000 copies/ml) meer dan 24 weken na het starten van HAART. Medicatie veranderingen als gevolg van toxiciteit worden niet als virologisch falen meegerekend.

3. acute ziekte
4. gestoorde nier- en leverfuncties (graad 3 of meer)
5. gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen met de uitzondering van profylaxe. Sommige geneesmiddelen zijn toegestaan, maar moeten eerste besproken worden met de studie medische expert.
6. zwangerschap of het hebben van een kans op zwangerschap in kinderen in de vruchtbare leeftijd

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-07-2010
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Kaletra
Generieke naam:	lopinavir/ritonavir
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-07-2010
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2009-013648-35-NL
CCMO	NL32178.018.10