

# Een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van met GS-9350 versterkt atazanvir versus met ritonavir versterkt atazanvir, beide toegediend met emtricitabine/tenofovir disoproxilfumaraat bij met HIV-1 geïnfecteerde volwassenen die voor het eerst een antiretrovirale behandeling ondergaan.

Gepubliceerd: 19-04-2010 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

Het hoofddoel van dit onderzoek is: Beoordeling van de werkzaamheid van een regime met GS-9350 versterkt Atazanavir versus met Ritonavir versterkt Atazanavir, beide toegediend met emtricitabine/tenofovir disoproxilfumaraat bij met HIV-1 geïnfecteerde...

|                             |                        |
|-----------------------------|------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO        |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt        |
| <b>Type aandoening</b>      | Virale infectieziekten |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek  |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON38379

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

GS-US-216-0114

## Aandoening

- Virale infectieziekten

### Synoniemen aandoening

Humaan Immunodeficientie virus (HIV-1) infecties

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Gilead Sciences

**Overige ondersteuning:** Industry

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** HIV-1, Naïef in antiretrovirale behandeling

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Werkzaamheid: Het primaire eindpunt voor werkzaamheid is het aandeel

proefpersonen dat in week 48 een HIV-1-RNA waarde van  $< 50$  kopieën/mL bereikt,

zoals gedefinieerd door de FDA snapshot analyse.

### Secundaire uitkomstmaten

Het aandeel proefpersonen met een HIV-1-RNA waarde van  $< 50$  kopieën/mL in week

96, 144 en 192 zoals gedefinieerd door de FDA snapshot analyse.

De verandering in aantal CD4+ cellen vanaf baseline tot week 48, 96, 144 en 192.

Veiligheid: Bijwerkingen, klinische laboratoriumtests ter beoordeling van de

veiligheid en verdraagbaarheid van het behandelingsregime.

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Wereldwijd zijn ongeveer 33,2 miljoen mensen HIV geïnfecteerd. Standaard HIV behandeling bestaat uit het gebruik van een combinatie van anti-retrovirale (ARV) medicijnen om de virale reproductie te onderdrukken en progressie van de ziekte te vertragen. Hoewel combinatie ARV therapie over het algemeen succesvol is in het reduceren van de HIV gerelateerde morbiditeit en mortaliteit, ervaart een significant deel van de patiënten verlies van het virologische, immunologische of klinisch nut van hun huidige regime.

Ritonavir, een HIV protease remmer, is een extreem efficiënte remmer. De combinatie van een lage, antivirale dosis van Ritonavir met HIV remmers, resulteert in een significante boost van plasma concentraties van de comedatie. Het grootste gedeelte van de HIV remmers wordt voorgeschreven in combinatie met een lage dosering Ritonavir.

GS-9350 is ontwikkeld als een farmacostimulator, in tegenstelling tot Ritonavir, en heeft geen anti-HIV werking en heeft mogelijk minder biochemische bijwerkingen in verhouding tot Ritonavir. GS-9350 kan daarom een goed alternatief voor Ritonavir vormen in combinatie met HIV remmers.

## Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van dit onderzoek is:

Beoordeling van de werkzaamheid van een regime met GS-9350 versterkt Atazanavir versus met Ritonavir versterkt Atazanavir, beide toegediend met emtricitabine/tenofovir disoproxilfumaraat bij met HIV-1 geïnfecteerde behandelingsnaïeve volwassen proefpersonen aan de hand van het bereik van < 50 HIV-1-RNA kopieën/mL in week 48.

De secundaire doelen van dit onderzoek zijn:

Beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van de twee behandelregimes tijdens de behandelperiode van 96 weken.

Beoordeling van de duur van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van de twee behandelregimes zoals geobserveerd tijdens de behandelperiode van 192 weken.

## Onderzoekopzet

Een multicentrum, gerandomiseerd, dubbelblind en actief gecontroleerd onderzoek. Proefpersonen worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 in een van de 2 behandelingsgroepen. De randomisatie zal bij screening worden gestratificeerd op HIV-1-RNA-niveau (\* 100.000 kopieën/mL of \*100.000 kopieën/

mL ).

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Behandelingsgroep 1: werkzaam GS-9350 + ritonavir-placebo + 300 mg atazanavir + Truvada. Behandelingsgroep 2: 100 mg werkzaam ritonavir + GS-9350-placebo + 300 mg atazanavir + Truvada.

## **Inschatting van belasting en risico**

Uitgaande van gemiddeld 2 visites na week 96:

7 x volledig lichamelijk onderzoek.  
12 x lichamelijk onderzoek als daar reden toe is.  
4 x ECG.  
1 x lengte.  
19 x gewicht.  
8 x nuchter glucose -en lipidenprofiel.

Bijwerkingen van FTC (Emtriva®; emtricitabine)

Hoofdpijn, diarree, misselijkheid, huiduitslag, duizeligheid, veranderingen in de huidskleur, zwakte, slaapproblemen, abnormale dromen, pijn, overgeven, buikpijn, problemen met de spijsvertering, verhoogde concentratie triglyceriden, verhoogde concentratie bilirubine in het bloed, verhoogde bloedglucosespiegel, allergische reacties, netelroos, nadelige effecten op het functioneren van de lever en de alvleesklier, een verminderd aantal witte bloedcellen, verhoging concentratie creatinekinase in het bloed, lactaatacidose en leverproblemen met vergroting van de lever en vet in de lever, waaronder gevallen met een dodelijke afloop.

Bijwerkingen van TDF (Viread®; tenofovir DF)

Diarree, misselijkheid, overgeven, winderigheid, duizeligheid, zwakheid, buikpijn, allergische reactie waaronder mogelijk ernstige zwelling van het gezicht, de lippen en/of de tong, met of zonder eczeem, pancreatitis (ontsteking van de alvleesklier), hoge concentratie van amylase in het bloed, kortademigheid, eczeem, abnormale waarden bij testen die de leverfunctie meten en hepatitis (ontsteking van de lever), lactaatacidose, leverproblemen met vergroting van de lever en vet in de lever, inclusief dodelijke gevallen, nierschade, bot vergiftiging, verergering hepatitis B.

Bijwerkingen van GS-9350

Geelheid van het oogwit (oculair icterus), geelheid van de huid (geelzucht), verhoogde concentratie van bilirubine in het bloed (hyperbilirubinemia), milde verminderingen van de geschatte nierfunctie

## Contactpersonen

### Publiek

Gilead Sciences

Lakeside Drive 333  
Foster City CA 94404  
US

### Wetenschappelijk

Gilead Sciences

Lakeside Drive 333  
Foster City CA 94404  
US

## 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)

- \* Plasma HIV-1 RNA levels  $\leq 5.000$  kopieën tijdens screening
- \* Geen eerder gebruik van geregistreerde of onderzoeks- antiretrovirale medicatie, voor welke periode dan ook.
- \* Screening genotype rapport geleverd door Gilead Sciences moet gevoeligheid voor FTC, TDF en ATV laten zien
- \* Adequate nierfunctie: Geschatte glomerulaire filtratie snelheid  $\geq 70$  ml/min volgens de Cockcroft-Gault formule

- \* Hepatische transaminases (AST en ALT) \* 5 x bovenste limiet van normaal (ULN)
- \* Totale bilirubine \* 1.5 mg/dL, of normale directe bilirubine
- \* Adequate hematologische functie (absolute neutrofiel telling \*1.000/mm<sup>3</sup>; bloedplaatjes \* 50.000/mm<sup>3</sup>; hemoglobine \* 8.5 g/dL)
- \* Serum amylase \* 5 ULN (proefpersonen met serum amylase \* 5 ULN zijn geschikt voor deelname wanneer de serum lipase \* 5 ULN).
- \* Leeftijd \* 18 jaar
- \* Levensverwachting \* 1 jaar

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

- \* Een nieuwe AIDS-gedefinieerde aandoening (exclusief CD4 cel-telling en percentage criteria) gediagnosticeerd binnen 30 dagen voor screening
- \* Proefpersonen die medicatie ontvangen voor de behandeling van Hepatitis C, of proefpersonen waarvan wordt verwacht dat ze tijdens de studie medicatie voor de behandeling van Hepatitis C zullen ontvangen
- \* Proefpersonen die last hebben van gedecompenseerde cirrose (bijv ascites, encefalopathie, etc)
- \* Een geïmplanteerde defibrillator of pacemaker
- \* Een ECG PR interval \* 220 msec
- \* Huidig alcohol of drugs gebruik welke naar de mening van de onderzoeker mogelijk zal interfereren met de therapietrouw van de proefpersoon
- \* Een geschiedenis van maligniteit gedurende de afgelopen 5 jaar (voor screening) of een huidige maligniteit anders dan cutane Kaposi's sarcoom (KS), basale cel carcinoom, of verwijderde, niet-invasieve cutane squameuze carcinoom. Proefpersonen met cutane KS zijn geschikt voor deelname, maar mogen niet systemische therapie voor KS binnen 30 dagen voor Baseline hebben ontvangen en er mag niet verwacht worden dat zij systemische therapie nodig zullen hebben tijdens de studie
- \* Actieve, ernstige infecties (anders dan HIV-1 infectie) waarvoor parenterale antibiotische of antifungale therapie nodig is binnen 30 dagen voor Baseline
- \* Proefpersonen die voor deze studie verboden medicatie ontvangen zoals genoemd in het protocol v 15Mar2010.

## **Onderzoeksopzet**

### **Opzet**

|                  |                       |
|------------------|-----------------------|
| Fase onderzoek:  | 3                     |
| Type:            | Interventie onderzoek |
| Onderzoeksmodel: | Parallel              |

|             |                        |
|-------------|------------------------|
| Toewijzing: | Gerandomiseerd         |
| Blinding:   | Dubbelblind            |
| Controle:   | Geneesmiddel           |
| Doel:       | Behandeling / therapie |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 13-10-2010            |
| Aantal proefpersonen:   | 8                     |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Atazanavir                                             |
| Generieke naam: | -                                                      |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | GS-9350                                                |
| Generieke naam: | -                                                      |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Ritonavir                                              |
| Generieke naam: | -                                                      |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Truvada                                                |
| Generieke naam: | -                                                      |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                 |                  |
|-----------------|------------------|
| Goedgekeurd WMO |                  |
| Datum:          | 19-04-2010       |
| Soort:          | Eerste indiening |

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 25-06-2010                                                    |
| Soort:              | Eerste indiening                                              |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 17-08-2010                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 13-09-2010                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 06-10-2010                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 08-10-2010                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 31-05-2011                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 12-07-2011                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |



|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Datum:              | 12-03-2012                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 07-06-2012                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 15-10-2012                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 21-12-2012                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 05-02-2013                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |

## 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  | EUCTR2009-016759-22-NL |
| CCMO     | NL32249.100.10         |