

Een fase 3, gerandomiseerde, dubbelblinde studie ter evaluatie van de veiligheid en doeltreffendheid van Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide versus Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxilfumaraat bij hiv-1-positieve volwassenen die niet eerder met anti-retrovirale middelen behandeld zijn

Gepubliceerd: 13-03-2013 Laatste bijgewerkt: 23-04-2024

De eerste doelstelling van deze studie is: • Het evalueren van de doeltreffendheid van een uit één tablet bestaand regime (single-tablet regime - STR) dat samengesteld is uit elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF)...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Virale infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38426

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GS-US-292-0104

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

humaan immunodeficientie virus

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gilead Sciences

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: HIV-1 Infectie, Naïef in anti-retrovirale behandeling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid is de proportie van de proefpersonen die in week 48 een hiv-1 RNA-waarde van < 50 kopieën/ml hebben, zoals bepaald door de snapshot-analyse van de Food and Drug Administration (FDA).

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten zijn:

- het percentage verandering van baseline in heupbot mineraaldichtheid (MBD) in week 48.
- de verandering van baseline in serum creatine tov week 48.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er is meer behoefte aan lange-termijn therapie voor patienten met HIV-1

infectie aangezien bij patiënten op steeds jongere leeftijd de diagnose al gesteld wordt. Het gezond houden van o.a. nieren en botten wordt daarbij belangrijker.

E/C/F/TDF is goedgekeurd in Amerika voor behandeling van HIV-1 infectie. Het nieuwe onderzoeksmiddel E/C/F/TAF kan mogelijk de effectiviteit en het lange-termijnveiligheidsprofiel van E/C/F/TDF verbeteren en heeft wellicht daarnaast ook minder bijwerkingen (o.a. minder nadelige werking op nierfunctie en minder verlies van botmineraaldichtheid). Zie voor meer informatie de rationale in het protocol.

Doel van het onderzoek

De eerste doelstelling van deze studie is:

- Het evalueren van de doeltreffendheid van een uit één tablet bestaand regime (single-tablet regime - STR) dat samengesteld is uit elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF) versus een STR van elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxilfumaraat ((E/C/F/TDF), bij hiv-1-positieve volwassen proefpersonen die niet eerder met anti-retrovirale middelen behandeld zijn, zoals bepaald door een meting van hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml in week 48

De secundaire doelstellingen van deze studie zijn:

- Het bepalen van de veiligheid van de twee behandelingsregimes zoals bepaald door de procentuele verandering van de botmineraaldichtheid (BMD) van de heup in week 48 ten opzichte van de baseline
- Het bepalen van de veiligheid van de twee behandelingsregimes zoals bepaald door de verandering in de serumcreatininewaarde in week 48 ten opzichte van de baseline
- Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van de twee behandelingsregimes tot en met week 48
- Het evalueren van de doeltreffendheid, duurzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van de twee behandelingsregimes tot en met week 96

Onderzoeksopzet

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, met actief middel gecontroleerde studie ter evaluatie van de veiligheid en doeltreffendheid van een regime dat samengesteld is uit elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF toegediend als STR) versus elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxilfumaraat (E/C/F/TDF toegediend als STR) bij hiv-1-positieve volwassen proefpersonen die niet eerder met anti-retrovirale middelen behandeld zijn.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandelingsgroep 1: STR van elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabine 200 mg/tenofovir alafenamide 10 mg (E/C/F/TAF) eenmaal daags + Placebo behorend bij STR van elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabine 200 mg/tenofovir disoproxilfumaraat 300

mg (E/C/F/TDF) eenmaal daags (n = 420) Behandelingsgroep 2: STR van elvitegravir 150 mg + cobicistat 150 mg/emtricitabine 200 mg/ tenofovir disoproxilfumaraat 300 mg (E/C/F/TDF) eenmaal daags + placebo behorend bij STR van elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabine 200 mg/tenofovir alafenamide 10 mg (E/C/F/TAF) eenmaal daags (n = 420)

Inschatting van belasting en risico

Zie voor een compleet overzicht van alle studie procedures de 'study procedures table' in het protocol.

Patienten dienen vaker naar het ziekenhuis te komen in het kader van dit onderzoek. Alle onderzoeksgeneesmiddelen moeten eenmaal daags worden ingenomen, elke dag op hetzelfde tijdstip, bij het eten.

Er wordt een vragenlijst afgenomen (EQ-5D).

Het onderzoek omvat ook een farmacokinetisch deel. Als onderdeel van dit onderzoek zullen op verschillende tijdstippen tijdens het onderzoek de concentraties hiv-1 in het bloed (de *virale lading*) en de concentraties van de onderzoeksgeneesmiddelen worden gemeten.

Bijwerkingen van E/C/F/TAF:

In november 2012 hadden tot dan toe 112 hiv-geïnfekteerde patiënten een behandeling met de E/C/F/TAF combinatietablet gekregen in het kader van een fase II-onderzoek ter evaluatie van de veiligheid en het vermogen van het geneesmiddel om de virale lading van hiv te verlagen tot niet-detecteerbare niveaus (werkzaamheid). Na 6 maanden behandeling hadden 87% van de patiënten een niet-detecteerbare virale lading bereikt (hiv-1 RNA < 50 exemplaren/ml). De behandeling werd over het algemeen goed getolereerd: de meeste bijwerkingen waren licht van aard en het onderzoeksgeneesmiddel moest niet worden stopgezet. Er deden zich geen nieuwe of onverwachte bijwerkingen voor. Bij patiënten die E/C/F/TAF inamen, waren de veranderingen in markers van nierfunctie en botmineraaldichtheid kleiner dan bij patiënten die een behandeling op basis van TDF kregen. De verschillen waren statistisch significant en kunnen van aanzienlijk klinisch belang zijn voor individuele patiënten. De frequentie en aard van de bijwerkingen en afwijkende laboratoriumresultaten waren vergelijkbaar met die van de behandeling op basis van TDF.

Daarnaast werden meer dan 100 hiv-negatieve patiënten behandeld met de E/C/F/TAF combinatietablet in het kader van een fase I-onderzoek ter evaluatie van de concentratie van elk geneesmiddel in het bloed (farmacokinetiek). Er werden in dat onderzoek geen overlijdens of ernstige bijwerkingen gemeld. Eén patiënt stopte met het onderzoek omwille van een niet-ernstige bijwerking, namelijk verhoogde concentraties van creatinefosfokinase (CPK) in het bloed waarvan werd geoordeeld dat dit verband hield met het onderzoeksgeneesmiddel. De bijwerking die het vaakst werd gemeld was constipatie. Andere bijwerkingen waren onder meer misselijkheid, duizeligheid, hoofdpijn, pijnlijke borsten en papulaire uitslag. Gedurende het gehele onderzoek was er in geen enkele onderzoeksgroep een patiënt met klinisch relevante afwijkingen bij de ECG's (elektrocardiogram).

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 waarden $\geq 1,000$ kopieën/ml bij screening
- Niet eerder gebruik van een goedgekeurd of onderzoeks antiretroviraal medicijn voor iedere periode, met uitzondering van het gebruik van PREP (pre-blootstelling profylaxis) of PEP (post-blootstelling profylaxis) tot ten minste 6 maanden voor screening.
- screening genotype rapport moet gevoeligheid tonen voor EVG, FTC, en TDF.
- normaal ECF (of indien abnormaal, bepaald door de onderzoeker als niet klinisch significant)

- Geschatte GFR $\geq$ 50 ml/min volgens de Cockcroft-Gault formule voor creatinine klaring

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- een nieuwe AIDS-gedefinieerde ziekte gediagnosticeerd binnen 30 dagen voor screening (zie ook appendix 5)
- hepatitis B oppervlakte-antigeen (HBsAg)-positief
- hepatitis C antibody positief
- patiënten die gedecompenseerde cirrose (bijv. ascites, encefalopathie, etc.)
- vrouwen die borstvoeding geven
- positieve serum zwangerschapstest
- het hebben van een geïmplanteerde defibrillator of pacemaker
- huidig gebruik van alcohol of drugs beoordeeld door de onderzoeker als mogelijk te interfereren met de compliance van de patiënt
- een voorgeschiedenis van maligniteiten in de afgelopen 5 jaar (voor screening) of huidige maligniteiten anders dan Kaposi sarcoom (KS) van de huid, basale cel carcinoom, of verwijderde niet-invasieve plaveiselcelcarcinoom huidkanker. Patiënten met huid KS zijn toelaatbaar, maar mogen niet een systemische therapie voor KS hebben gehad binnen 30 dagen van baseline en indien verwacht wordt dat deze patiënten tijdens de studie systemische behandeling krijgen mogen ze niet meedoen.
- actieve, serieuze infecties (anders dan HIV-1 infectie) waardoor parenterale antibiotica of antifungale behandeling nodig is binnen 30 dagen voor baseline
- iedere andere klinische ziekte of voorgaande behandeling die, naar de mening van de onderzoeker, de patiënt niet geschikt zou maken voor de studie of onmogelijk te voldoen aan doseringsvoorschriften.
- deelneming in iedere andere klinische studie (inclusief observationele onderzoeker) zonder voorgaande goedkeuring van de sponsor is verboden gedurende deelname aan dit onderzoek
- patiënten die behandeling krijgen met een van de niet toegestane medicijnen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 10

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: E/C/F/TAF

Generieke naam: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (E/C/F/TAF) tablet

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Stribild

Generieke naam: Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF (E/C/F/TDF) tablet

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-03-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-08-2013

Soort: Eerste indiening

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	EUCTR2012-004458-27-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01780506
CCMO	NL42921.100.13