

Een gerandomiseerd, dubbelgeblindeerd fase 3-onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van elvitegravir/emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaraat/GS-9350 in vergelijking met ritonavir-gebooste atazanavir plus emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaraat bij hiv-1-geïnfecteerde volwassenen die nog niet eerder met een antiretroviraal middel behandeld zijn.

Gepubliceerd: 13-04-2010 Laatste bijgewerkt: 02-05-2024

Het hoofddoel van dit onderzoek is: Beoordeling van de werkzaamheid van een regime van elvitegravir/emtricitabine/tenofovir disoproxilfumaraat/GS 9350 tegenover met ritonavir versterkt atazanavir plus emtricitabine/tenofovir disoproxilfumaraat bij...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39337

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GS-US-236-0103

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

Veiligheid: Bijwerkingen, klinische laboratoriumtests ter beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van het behandelingsregime.

Werkzaamheid: Het primaire eindpunt voor werkzaamheid is het aandeel proefpersonen dat in week 48 <50 HIV-1 RNA kopieën bereikt zoals gedefinieerd door de *Food and Drug Administration* (FDA) snapshot analyse.

Secundaire uitkomstmaten

Het aandeel proefpersonen met <50 HIV-1 RNA kopieën in week 96, 144 en 192 zoals gedefinieerd door de FDA snapshot analyse.

De verandering vanaf baseline in CD4+ cel telling in week 48, 96, 144 en 192.

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.

Nieuwere actieve ARV therapie regimes met minder toxiciteit zijn nodig voor de behandeling van naïeve patiënten. In lopende klinische studies, fase 2 en 3, met elvitegravir (EVG), een experimentele HIV integrase remmer, in combinatie met andere ARV medicijnen werd goed verdragen en laten geen toenemende incidentie zien van de huidige ARV combinatie therapie bijwerkingen.

De experimentele farmacostimulator GS-9350 heeft geen anti-HIV werking, heeft mogelijk minder biochemische bijwerkingen in verhouding tot ritonavir, en kan een coformulatie als tablet krijgen met andere ARV agentia die gestimuleerd moeten worden. GS-9350 is ge-coformuleerd met EVG (elvitegravir) en de standaard behandeling *NRTI backbone FTC/TDF* in een FDC tablet. Dit FDC regime kan een aantrekkelijke optie zijn voor behandeling naïeve patiënten met HIV-1 infectie.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van dit onderzoek is:

Beoordeling van de werkzaamheid van een regime van elvitegravir/emtricitabine/tenofovir disoproxilfumaraat/GS 9350 tegenover met ritonavir versterkt atazanavir plus emtricitabine/tenofovir disoproxilfumaraat bij met HIV 1 geïnfecteerde volwassen proefpersonen die voor het eerst een antiretrovirale behandeling ondergaan, aan de hand van het bereiken van <50 HIV-1 RNA kopieën op 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.

Onderzoeksopzet

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 de screening worden

gestratificeerd op HIV-1 RNA-niveau (≤ 100.000 kopieën/ml of ≥ 100.000 kopieën/ml).

Onderzoeksproduct en/of interventie

behandelingsgroep 1: werkzaam EVG/FTC/TDF/GS-9350 + 100 mg ritonavir-placebo + 300 mg atazanavir-placebo + Truvada®-placebo. behandelingsgroep 2: 100 mg werkzaam ritonavir + 300 mg werkzaam atazanavir + werkzaam Truvada® + EVG/FTC/TDF/GS-9350-placebo.

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 EVG (elvitegravir)

Lichte hoofdpijn, lichte klachten van diarree, overgeven, vermoeidheid, misselijkheid en verlies van eetlust, last van duizeligheid, obstipatie, vermoeidheid, overgevoeligheid, infectie van de bovenste luchtwegen, hoge bloeddruk, en slaapproblemen. Geen additionele bijwerkingen zijn gezien in klinische studies met EVG als individueel middel.

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, flatulentie, duizeligheid, immuunreconstitutiesyndroom, met symptomen van infectie en ontsteking, allergische reacties, zwakte, buikpijn, allergische reacties, pancreatitis, hoge concentratie amylase in het bloed, kortademigheid, huiduitslag, abnormale waarden bij leverfunctietests en hepatitis, lactaatacidose, leverproblemen met vergroting van de lever en vet in de lever, waaronder gevallen met een

dodelijke afloop, nierschade, en bottoxiciteit. Vermindering van botmineraaldichtheid bij mensen gezien. Het risico van botfracturen als gevolg hiervan is niet duidelijk.

Bijwerkingen van GS-9350

Discoördinatie in de bovenste extremiteit aan de linkerzijde, concentratieproblemen, somnolentie, hoofdpijn, abnormale dromen, acute hepatitis met een stijging van de concentratie leverenzymen, lichte afname van de berekende nierfunctie waargenomen.

Er zijn geen significante verschillen in serum immunoglobulines (antilichamen), ECG, schildklierhormoonwaarden of urinekenmerken gezien in klinische studies. In twee lopende studies wordt milde verlaging in de geschatte nierfunctie geobserveerd. Een follow-up studie bij gezonde vrijwilligers laat zien dat de werkelijke nierfunctie niet veranderd. Geen additionele bijwerkingen zijn gezien in klinische studies met GS-9350 als individueel middel.

Zelfmoord ideeën en zelfmoordpogingen bij patiënten met een voorgeschiedenis van depressie of psychiatrische ziekte wordt gezien als een zeldzame bijwerking van EVG/COBI/FTC/TDF (komt voor bij $\geq 0,1\%$ tot $< 1\%$ van de patiënten).

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 ≥ 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 ≥ 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 $\geq 1.000/\text{mm}^3$; bloedplaatjes $\geq 50.000/\text{mm}^3$; 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 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 pag. 44.

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:	20-09-2010
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:	EVG/FTC/TDF/GS-9350 FDC Tablet
Generieke naam:	-
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ritonavir
Generieke naam:	-
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tenofovir Disoproxil Fumaraat / Emtricitabine
Generieke naam:	-
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2010
Soort:	Amendement
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:	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:	25-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-03-2013
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--016758-4-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01106586
CCMO	NL31159.100.10