

Werkzaamheid en farmacokinetiek van rilpivirine bij patiënten die nevirapine met emtricitabine, tenofovir of lamivudine, tenofovir of lamivudine, zidovudine nemen, hiermee een onderdrukte HIV-1 load hebben en overschakelen naar rilpivirine, tenofovir, emtricitabine

Gepubliceerd: 17-04-2012 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Primaire doel: De werkzaamheid van op RPV gebaseerde HAART evalueren bij patiënten die van overstappen van NVP met emtricitabine, tenofovir of lamivudine, tenofovir of lamivudine, zidovudine naar RPV, FTC, TDF. Secundaire doel: Meten van de impacte (...)

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39388

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RPV switch study

Aandoening

- Immunodeficiëntiesyndromen
- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

HIV AIDS

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie, Gilead Sciences

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AIDS, behandeling, HIV, rilpivirine

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Percentage van de patienten met HIV-1 RNA <50 c/mL 12 weken na de overstap van NVP naar RPV (ITT populatie, snapshot analysis)

Secundaire uitkomstmaten

Vergelijking van serum Cmin van RPV na 1, 2, 3, 4, 7 en 24 weken in 20 van de 50 patienten met Cmin op dezelfde tijdstippen uit de fase III studies.

Percentage van de patiënten met HIV-RNA <50c/ml, 24 weken nadat ze overgestapt zijn van NVP naar RPV (ITT populatie, snapshot analysis)

Percentage van de patiënten met HIV-RNA <50c/ml, 48 weken nadat ze overgestapt zijn van NVP naar RPV (ITT populatie, snapshot analysis)

Vragenlijst over tevredenheid over de behandeling na 48 weken en in vergelijking met de start van het onderzoek

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Rilpivirine (RPV) is een nonnucleoside reverse transcriptase-remmer (NNRTI) met in vitro activiteit tegen HIV-1. Een fase 2b, dose-finding studie bij ARV-naïeve HIV-1-geïnfecteerde proefpersonen heeft een langdurige werkzaamheid van RPV 25, 75 en 150 mg eenmaal daags aangetoond na 192 weken. Bovendien hebben 2 grote fase 3 studies in ARV-naïeve HIV-1-geïnfecteerde patiënten (ECHO en THRIVE) de non-inferioriteit aangetoond van RPV 25 mg eenmaal daags in combinatie met emtricitabine (FTC) en tenofovir (TDF) in vergelijking met efavirenz (EFV) 600 mg eenmaal daags. Efavirenz is momenteel het meest gebruikte antiretrovirale middel in rijke landen (1,2). Bovendien werd RPV 25 mg in deze studies geassocieerd met statistisch significant minder graad 2-4 bijwerkingen, AE die leidden tot staken van therapie, huiduitslag, duizeligheid, en significant minder toename in cholesterol en triglyceriden in vergelijking met EFV.

Het enige single tablet regime (STR) dat momenteel beschikbaar is voor de behandeling van HIV is Atripla® waarin EFV, FTC en TDF zijn gecombineerd in een 1 pil die 1 keer per dag genomen moet worden. Nu de werkzaamheid en verbeterde verdraagbaarheid van de RPV in vergelijking met de huidige standaard van zorg werd gedocumenteerd, heeft Gilead Sciences RPV, FTC en TDF in een nieuw STR gecombineerd (Eviplera®) welke EMA goedkeuring kreeg op 30 november 2011 voor de behandeling van HIV-1 geïnfecteerde patiënten met een plasma HIV-RNA-load <100.000 kopieën/ml. Vanwege de uitstekende verdraagbaarheid en het gemak van toediening zal Eviplera de HIV behandeling in de toekomst voor patiënten gemakkelijker maken. Voor meer informatie over RPV productkenmerken, preklinische of klinische gegevens, verwijzen wij naar de laatste versie van de FTC/RPV/TDF STR SPC.

Momenteel zijn er meer dan 10 antiretrovirale geneesmiddelen in Nederland die vaak gebruikt worden voor de behandeling van HIV. Elk van deze geneesmiddelen zijn geassocieerd met milde tot soms levensbedreigende bijwerkingen. Omdat het slechts zelden mogelijk is om te voorspellen welke patiënt bijwerkingen zal ondervinden dienen patiënten vaak te veranderen van HIV remmer. Een recent onderzoek onder 25.499 hiv-patiënten uit 19 Europese en Noord-Amerikaanse cohorten die HAART begonnen na het jaar 2002 toonde dat na 3 jaar follow-up 60% een of meer antivirale middelen had vervangen door een ander. Meestal was dit voor toxiciteit(3).

Als gevolg van de goed gedocumenteerde antivirale werking, de ruime beschikbaarheid en de relatief lage kosten is nevirapine (NVP) de meest gebruikte NNRTI voor de behandeling van HIV in arme landen. Ook in Nederland, starten elk jaar om en bij de 300 patiënten NVP als onderdeel van hun HAART.

Echter, gedurende de eerste 6 weken van de NVP therapie dienen ongeveer 10% van de patiënten te stoppen in verband met 2 bijwerkingen (ernstige rash en/of hepatitis). Daarom kan verwacht worden, dat nu RPV geregistreerd werd in de EU, regelmatig patiënten van NVP naar RPV zullen omschakelen in verband met NVP-gerelateerde bijwerkingen. Omdat de NVP-gerelateerde bijwerkingen meestal gedurende de eerste 6 weken na de start van de behandeling optreden, zal de plasma HIV-RNA load meestal niet ondetecteerbaar te zijn wanneer NVP vervangen wordt door bv. RPV. Daarom is het belangrijk om bij deze patiënten onmiddellijk na start van RPV therapeutische spiegels van RPV te bereiken om ontwikkeling van resistentie te voorkomen. Als gevolg van NVP gemedieerde inductie van CYP3A kan verwacht worden dat de RPV metabolisatie gedurende de eerste dagen tot weken na de switch van NVP naar RPV versneld zal zijn en dus de C_{min} concentraties lager.

Deze studie zal de werkzaamheid en veiligheid van RPV evalueren bij patiënten die al meer dan 6 maanden een niet-detecteerbare HIV-plasma viral load hebben tijdens een NVP bevattend HAART-regime wanneer deze patiënten de NVP vervangen door RPV. In een subgroep van de patiënten zullen de gevolgen van de NVP CYP3A4 inductie op de RPV serumspiegels worden geëvalueerd. Bij patiënten op HAART met een ondetecteerbare HIV RNA duurt het gemiddeld 4 tot 8 weken voor HIV-replicatie weer kan worden gedocumenteerd in het plasma nadat alle antivirale middelen worden gestaakt. Wanneer NVP bij deze patiënten vervangen wordt door RPV worden de twee andere antiretrovirale geneesmiddelen die de patiënt gebruikt (FTC, TDF) wel voortgezet of vervangen door de huidige standaardtherapie. Een andere recente studie onderzocht eveneens de farmacokinetische gevolgen voor RPV van CYP3A4 inductie door eerdere blootstelling aan efavirenz (een andere NNRTI vaak gebruikt voor de behandeling van HIV). Ondanks de veel lagere RPV spiegels gedurende de eerste weken na de start van RPV bleven bij alle 49 patiënten in deze studie HIV-RNA niet detecteerbaar 24 weken na de switch. Door al deze hierboven vermelde factoren zijn we van mening dat de verwachte lagere RPV spiegels tijdens de eerste dagen tot weken na de switch van NVP naar RPV niet nadelig zal zijn bij patiënten met een niet-detecteerbare HIV-plasma viral load op moment van switch. Het inzicht dat deze studie zal geven in de RPV metabolisme-inductie door voorafgaande NVP gebruik zal echter erg waardevol zijn om toekomstig farmacokinetische studies te bedenken en zo de juiste dosering van RPV voor toekomstige patiënten die overschakelen van NVP aan RPV op een moment dat hun plasma HIV-RNA load nog niet onmeetbaar is te bepalen.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

De werkzaamheid van op RPV gebaseerde HAART evalueren bij patienten die van overstappen van NVP met emtricitabine, tenofovir of lamivudine, tenofovir of lamuvidine, zidovudine naar RPV, FTC, TDF.

Secundaire doel:

Meten van de impacte (sterkte en duur) van de NVP CYP3A4 inductie op de RPV serum waarden bij patienten die overstappen van NVP naar RPV

De werkzaamheid en veiligheid evalueren van RPV 24 en 48 weken na een overstap van NVP naar RPV

Onderzoeksopzet

Open eenarmige interventie studie waarin 50 patienten hun NVP zullen stoppen op dag 1 van de studie en starten met RPV in combinatie met emtricitabine en tenofovir (gegeven als een combinatietablet die 1 keer per dag ingenomen wordt, Eviplera®)

PK analyse bij 20 patienten waarbij C_{min} 1, 2, 3, 4 en 8 weken na start van RPV zal worden vergeleken met C_{min} die tijdens de fase III studies gemeten werd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Stoppen van NVP (Viramune) met FTC, TDF (Truvada) of 3TC, TDF of 3TC, ZDV en starten met RPV, FTC, TDF (=Eviplera)

Inschatting van belasting en risico

Belasting: Voor 30 van de 50 patienten zijn er 3 extra poliklinische controles waarbij 30ml bloed wordt afgenomen. Voor de overige 20 zijn er 7 extra controles waarbij eveneens bloed wordt afgenomen (5 keer 30ml en 2 keer 10ml).

Risico: Bijwerkingen door inname van RPV zoals in de de fase III studies vastgesteld behoren tot de risico's. In deze studies werd RPV goed verdragen en slechts 4% stopte met RPV in verband met bijwerkingen binnen de 96 weken na start van de behandeling (dit was 9% in de controlearm). Er werden geen levensbedreigende RPV-gerelateerde bijwerkingen vastgesteld. We verwachten geen klinische relevante gevolgen van de lagere RPV spiegels tijdens de eerste dagen tot weken na het overschakelen van NVP naar RPV. Dit omdat HIV-RNA in het plasma op dat moment onmeetbaar is en het zelfs na stoppen van alle HIV-remmers gemiddeld 4-8 weken duurt vooralleer HIV-RNA in het plasma weer meetbaar wordt. Bovendien wordt bij de patiënten in dit onderzoek de andere 2 HIV remmers wel verdergezet.

Voordelen: Afname van het aantal in te nemen pillen van 2 of 3 naar 1 per dag omdat RPV als een combinatietablet wordt gegeven waarin RPV, FTC en TDF in 1 pil zitten.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Is Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015ce
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Is Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015ce
NL

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)

Medicatie kunnen innemen tijdens maaltijd met minstens 500 kcal
Onafgebroken behandeling met NVP en FTC, TDF of 3TC, TDF of 3TC, ZDV gedurende de laatste 9 maanden
Geen HIV virologisch falen in het verleden
Laatste 2 HIV RNA plasma metingen was <50 copies/ml
>6 maanden tussen de eerste en laatste HIV RNA plasma meting <50 c/ml

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Gebruik van PPI
Gebruik van H2-antagonisten
Gebruik van andere gecontraïndiceerde medicatie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 12-11-2013

Aantal proefpersonen: 50

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Eviplera

Generieke naam: rilpivirine + emtricitabine + tenofovir

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-04-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 26054

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2012-001142-18-NL
CCMO	NL40306.078.12
OMON	NL-OMON26054