

Pilotstudie naar de farmacokinetiek, de werkzaamheid en de veiligheid van atazanavir, dolutegravir en lamivudine, eenmaal daags gedoseerd in HIV-1 geïnfecteerde patiënten met een intolerantie en/of resistentie voor NRTIs, NNRTIs en ritonavir

Gepubliceerd: 19-01-2015 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Het onderzoek wordt gedaan om de farmacokinetiek van het eenmaaldaags gedoseerde PRADA II onderhoudsregime (atazanavir 400 mg, dolutegravir 50 mg, lamivudine 300 mg) te evalueren in HIV-patiënten. Daarnaast wordt er gekeken naar de effectiviteit en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42090

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PRADA II

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

HIV

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dolutegravir, farmacokinetiek, HIV-1 infectie, onderhoudsbehandeling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Farmacokinetische parameters (AUC_{0-24h}, C_{max}, C_t, C_{24h}, T_{max}, T_{1/2}) voor atazanavir, dolutegravir en lamivudine. Vergelijking met historische waarden.

Secundaire uitkomstmaten

HIV virale load en CD4 aantal (effectiviteit) en bijwerkingen (veiligheid).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De afgelopen jaren is de behandeling van HIV steeds meer veranderd in een chronische behandeling. Patiënten worden gedurende een lange periode behandeld met antiretrovirale geneesmiddelen en worden ouder. Het risico op bijwerkingen als gevolg van de langdurige antiretrovirale therapie is daarom steeds waarschijnlijker. Nieuwe alternatieve eenmaaldaagse onderhoudsregimes zijn nodig voor patiënten die reeds uitgebreid zijn voorbehandeld en bijwerkingen en/of toxiciteit ervaren op standaard behandelcombinaties. Een mogelijk eenmaaldaags, volledig actief onderhoudsregime met een mild bijwerkingenprofiel, is de combinatie van atazanavir (unboosted), dolutegravir en lamivudine (PRADA II regime). Dolutegravir blijkt zeer krachtig in het verminderen van de HIV-1 RNA virale load en wordt goed verdragen. Vergeleken met andere integrase remmers heeft dolutegravir een hogere barrière voor resistentie. Het aantal patiënten dat gestopt is met de behandeling met dolutegravir vanwege bijwerkingen is laag en daarnaast heeft het middel een lage potentie om interacties met andere geneesmiddelen te veroorzaken. Het gebruik van eenmaal daags ongeboost atazanavir leidt tot een verbeterde

veiligheid bij patiënten, die reeds een onderdrukte virale load hebben, zonder afbreuk te doen aan de effectiviteit. Door dolutegravir en atazanavir te combineren met lamivudine, bestaat de behandeling uit 3 volledig actieve middelen. De combinatie van atazanavir ongeboost, dolutegravir en lamivudine zou dus een potentiële eenmaaldaags gedoseerde onderhoudsbehandeling zijn met een gunstig bijwerkingenprofiel. Deze combinatie is geschikt voor patiënten, die een onderdrukte viral load hebben, maar met intoleranties en/of resistentie tegen NRTIs, NNRTIs en ritonavir. Echter, voor deze nieuwe combinatie is het farmacokinetisch profiel nog onbekend en er zijn geen gegevens over de veiligheid en de effectiviteit op de korte en lange termijn.

Doel van het onderzoek

Het onderzoek wordt gedaan om de farmacokinetiek van het eenmaaldaags gedoseerde PRADA II onderhoudsregime (atazanavir 400 mg, dolutegravir 50 mg, lamivudine 300 mg) te evalueren in HIV-patiënten.

Daarnaast wordt er gekeken naar de effectiviteit en de veiligheid van de combinatie van atazanavir 400 mg, dolutegravir 50 mg en lamivudine 300 mg als onderhoudsbehandeling op de korte termijn (12 weken).

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een pilot, open-label, fase IIA, prospectieve longitudinale observationele farmacokinetische studie in 20 HIV patiënten.

De behandeling: onderhoudsbehandeling met atazanavir 400 mg, dolutegravir 50 mg en lamivudine 300 mg, eenmaaldaags gedoseerd.

De duur van de behandeling is in totaal 12 weken. In week 2 zal een farmacokinetische curve voor dolutegravir, atazanavir en lamivudine worden opgenomen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Aanpassing hiv therapie.

Inschatting van belasting en risico

De deelnemers aan de studie zijn patiënten met HIV die in aanmerking komen voor een wijziging van de huidige therapie, vanwege bijvoorbeeld bijwerkingen en/of toxiciteit. Switchen naar de combinatie van atazanavir, dolutegravir en lamivudine zou een gunstig effect kunnen hebben de reeds bestaande bijwerkingen en verergering hiervan of nieuwe bijwerkingen kunnen voorkomen.

Het is mogelijk dat de behandeling met atazanavir, dolutegravir en lamivudine de HIV-infectie niet voldoende onderdrukt. Daarnaast is het mogelijk dat er

bijwerkingen ontstaan na het switchen naar de combinatiebehandeling met atazanavir, dolutegravir en lamivudine.

Gedurende het onderzoek moeten de deelnemers een aantal keer naar het ziekenhuis en het onderzoekscentrum komen: voor een screeningsbezoek, 3 korte bezoeken (circa 1 uur) en een hele dag (9 tot 10 uur). De korte bezoeken na 6 weken en 12 weken behandeling zijn onderdeel van het standaardbehandelprogramma bij switchen. De duur van de studie en de behandeling met studiemedicatie is in totaal 12 weken.

Voor het opnemen van een farmacokinetische curve zullen er in totaal 10 bloedmonsters worden afgenomen. Voor het meten van bijwerkingen en het bepalen van laboratoriumwaarden, de hCG zwangerschapstest, glucose, farmacogenetische test en de bepaling van de virale load en het CD4 aantal zullen in totaal 30 bloedmonsters worden afgenomen. De totale hoeveelheid bloed die gedurende de hele studie zal worden afgenomen is 195.5-205.5 ml. Op de opnamedag wordt een veneuze canule ingebracht om de bloedafnames te vergemakkelijken en het aantal puncties te verminderen.

De risicobeoordeling is 'moderate'.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 10
Nijmegen 6525 GA
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)

1. HIV-infectie, gedocumenteerd door positieve HIV antibody test en geconfirmeerd door Western Blot.
2. Patient komt in aanmerking voor een switch van therapie vanwege bijwerkingen, toxiciteit, simplificatie en/of resistentie.
3. De patient is ten minste 18 jaar oud op de dag van screening.
4. De patient is in staat en bereid om Informed Consent te geven.
5. HIV-1 RNA < 40 kopien/mL gedurende ten minste 6 maanden onder antiretrovirale therapie voorafgaand aan inclusie.
6. De patient heeft geen gedocumenteerde mutaties voor PIs, INSTIs of lamivudine.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Gedocumenteerde voorgeschiedenis van overgevoeligheid/idiosyncrasie op de medicatie of chemisch gerelateerde stoffen of hulpstoffen die in het onderzoek gebruikt kunnen worden.
2. Relevante voorgeschiedenis of huidige conditie die kan interfereren met de absorptie, distributie, het metabolisme of de excretie van de medicatie.
3. Niet in staat om de achtergrond en de omvang van het onderzoek en de procedures te begrijpen.
4. Zwangere vrouw (bevestigd door een HCG test, die minder dan 3 weken voorafgaand aan de eerste dosis is uitgevoerd) of vrouw die borstvoeding geeft.
5. Abnormale transaminasesconcentraties: > 5 keer hoger dan de bovengrens van de normaalwaarde.
6. Nierfunctiestoornissen met een geschatte glomerulaire filtratie snelheid (eGFR) van < 50 ml/min (gebaseerd op MDRD).
7. Gelijktijdig gebruik van medicatie die kan interfereren met de farmacokinetiek van atazanavir, dolutegravir of lamivudine: oxcarbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine, St. Janskruid, rifampicine, claritromycine, H2-receptor antagonisten,

protonpompremmers, irinotecan, midazolam, triazolam, buprenorfine, aprepitant, modafinil, imatinib, cotrimoxazol, andere antiretrovirale geneesmiddelen.

8. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die gecontraïndiceerd zijn bij het gebruik van atazanavir, dolutegravir of lamivudine: alfuzosine, dofetilide, pimozide, quetiapine, kinidine, bepridil, simvastatine, atorvastatine, lovastatine, sildenafil (bedoeld voor gebruik bij pulmonale arteriele hypertensie), cladribine.

9. Actieve hepatobiliaire (galblaas) aandoening of aandoening van de lever (inclusief chronische hepatitis B of C infectie).

10. Alcoholmisbruik.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-09-2015
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Epivir
Generieke naam:	lamivudine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Reyataz
Generieke naam:	atazanavir
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tivicay
Generieke naam:	dolutegravir
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2014-004488-19-NL
CCMO	NL52048.091.14

Resultaten

Einddatum onderzoek: 31-12-2016

Totaal aantal deelnemers: 9

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries