

Interactie studie tussen anti HCV geneesmiddel daclatasvir en antiretrovirale middelen atazanavir/ritonavir of atazanavir/cobicistat in gezonde vrijwilligers.

Gepubliceerd: 29-06-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primaire onderzoeksvraag is om het effect van multiple-dose atazanavir/cobicistat op daclatasvir te vergelijken met het effect van atazanavir/ritonavir op daclatasvir. Dit wordt gedaan met behulp van een intra-individuele vergelijking in gezonde...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42827

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DATE-4

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

HCV, Hepatitis C, HIV

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Apotheek

Overige ondersteuning: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: atazanavir, cobicistat, daclatasvir, hepatitis C

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het effect van multiple-dose atazanavir/cobicistat (300/150mg 1dd) op de pharmacokinetische parameters van multiple-dose daclatasvir 30mg (AUC, Cmax, Cmin). Dit wordt vergeleken met het effect van multiple-dose atazanavir/ritonavir (300/100mg 1dd) op de pharmacokinetische parameters van multiple-dose daclatasvir 30mg (AUC, Cmax, Cmin). Deze vergelijking wordt gedaan door een intra-individuele analyse in gezonde vrijwilligers.

Primaire eindpunt is de ratio van het geometrisch gemiddelde van deAUC, Cmax en Cmin van daclatasvir in combinatie met atazanavir/cobicistat en atazanavir/ritonavir. Hetzelfde wordt gedaan voor atazanavir (GMR van atazanavir AUC, Cmax en Cmin met daclatasvir + cobicistat en daclatasvir + ritonavir).

Secundaire uitkomstmaten

Bijwerkingen worden beschreven en vergeleken (inclusief klinisch relevante lab afwijkingen) van de controle behandeling met atazanavir ritonavir en vergeleken met de interventie behandeling (atazanavir/cobicistat).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

20-25% van de HIV geïnfecteerde patiënten heeft tevens een hepatitis C (HCV) infectie. Dit zijn ongeveer 6-8 miljoen co-geïnfecteerde patiënten wereldwijd. Patiënten met beide infecties worden behandeld met anti-HCV medicatie en antiretrovirale therapie. Deze beide groepen geneesmiddelen zijn berucht voor geneesmiddel-geneesmiddel interacties. De voornaamste reden hiervoor is dat beide groepen geneesmiddelen substraten zijn voor CYP3A4 en verschillende transporters. Tevens kunnen beide klasse geneesmiddelen de activiteit van transporters of enzymen induceren of inhiberen.

Daclatasvir is recent beschikbaar gekomen op de Nederlandse markt. Het is een substraat van CYP3A4, maar heeft zelf geen inhiberende of inducerende invloed op CYP-enzymen. Wel is het een inhibitor van verschillende membraan transporters zoals organic anion-transporting polypeptide (OATP1B1), P-glycoprotein (P-gP), and organic cation transporters (OCT2).

Atazanavir/ritonavir is een veel gebruikt antiretroviraal middel en substraat van CYP3A4. Atazanavir is een protease remmer, welke werkzaam is tegen het HIV-virus. Ritonavir wordt hierbij gegeven om CYP3A4 te inhiberen, waardoor de pharmacokinetische eigenschappen van atazanavir worden verbeterd. Aangezien daclatasvir ook gemetaboliseerd wordt door CYP3A4 heeft dit ook invloed op de daclatasvir concentratie. De fabrikant heeft dit onderzocht en het advies is om daclatasvir 1dd 30mg te doseren wanneer gebruikt in combinatie met atazanavir/ritonavir (normale dosering daclatasvir = 60mg).

Cobicistat is recent goedgekeurd als alternatieve booster van atazanavir. De dosering is 150mg per dag. Wij verwachten dat cobicistat het metabolisme van daclatasvir op eenzelfde manier beïnvloed als ritonavir. Echter zijn er geen klinische data die dit bevestigen.

Deze studie wordt uitgevoerd om te onderzoeken of 150mg cobicistat dezelfde invloed heeft op daclatasvir als 100mg ritonavir, wanneer dit in combinatie met atazanavir wordt toegediend.

Doel van het onderzoek

Primaire onderzoeksvraag is om het effect van multiple-dose atazanavir/cobicistat op daclatasvir te vergelijken met het effect van atazanavir/ritonavir op daclatasvir. Dit wordt gedaan met behulp van een intra-individuele vergelijking in gezonde vrijwilligers.

Ten tweede wordt de veiligheid en tolerantie van de toediening van daclatasvir met atazanavir/cobicistat en atazanavir/ritonavir onderzocht in de gezonde vrijwilligers.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve open-label, 2 periodes, gerandomiseerde, cross-over, single center, fase 1, multiple-dose studie in 16 gezonde vrijwilligers.

Referentie behandeling (A): 1dd 30mg daclatasvir + 1dd 300/100mg atazanavir/ritonavir (dag 1 tot en met dag 10).

Dag 11-21: geen geneesmiddel gebruik.

Test behandeling (B): 1dd 30mg daclatasvir + 1dd 300/150mg atazanavir/cobicistat (dag 22 tot en met dag 31).

Op dag 10 en 31 wordt bloed afgenomen om pharmacokinetische curve te maken van alle bovenstaande genoemde geneesmiddelen. De verwachting is dat op dag 10 en 31 alle geneesmiddelen op steady-state zijn.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Zie studie design: Referentie behandeling (A): 1dd 30mg daclatasvir + 1dd 300/100mg atazanavir/ritonavir (dag 1 tot en met dag 10). Interventie behandeling (B): 1dd 30mg daclatasvir + 1dd 300/150mg atazanavir/cobicistat (dag 22 tot en met dag 31).

Inschatting van belasting en risico

Deze studie wordt uitgevoerd in gezonde vrijwilligers in plaats van HCV geïnfekteerde patiënten. De vrijwilligers hebben geen voordeel wanneer ze deelnemen aan de studie. De vrijwilligers zijn tussen de 18 en 55 jaar oud en dit is een representatieve groep voor HCV geïnfekteerde patiënten. Wij vinden het ethisch niet verantwoord om deze studie uit te voeren in patiënten, aangezien een onbekende interactie wordt bestudeerd en mogelijk geen optimale HCV behandeling wordt gegeven.

Aan de andere kant kan het onethisch worden gevonden om de studie uit te voeren in gezonde vrijwilligers, omdat er niet kan worden uitgesloten dat er bijwerkingen zullen ontstaan tijdens de studie. Echter, zijn daclatasvir, atazanavir, cobicistat en ritonavir geregistreerde producten welke goed worden getolereerd in zowel patiënten als gezonde vrijwilligers.

De vrijwilligers bezoeken het studiecentrum voor een screenings visite, 2 opname dagen en 10 korte visites. 8 korte visites zijn gepland voor bijwerkingen/veiligheid en 2 visites voor het afname van het laatste PK sample. Het totale onderzoek duurt 32 dagen. In totaal wordt er 20 dagen medicatie toegediend.

Er wordt ingeschat dat het risico minimaal is.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Geert Grooteplein-Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Geert Grooteplein-Zuid 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. Proefpersoon is minimal 18 jaar en maximaal 55 jaar oud tijdens screening.
2. Proefpersoon rookt niet meer dan 10 sigaretten, 2 sigaren of 2 pijpen per dag gedurende tenminste 3 maanden voor de start van het onderzoek.
3. Proefpersonen hebben een BMI-waarde van 18-30 kg/m².
4. Proefpersoon is bereid en in staat om de Toestemmingsverklaring te ondertekenen voorafgaand aan de medische keuring
5. Proefpersoon heeft een goede gezondheid passend bij de leeftijd zoals vastgesteld aan de hand van de anamnese, lichamelijk onderzoek, ECG, onderzoek van klinisch chemische en hematologische parameters, urineonderzoek binnen 4 weken voor start van het onderzoek. De resultaten van het onderzoek buiten de referentiewaarden dan kan de proefpersonen alleen geincludeerd

worden indien de onderzoeker de afwijkende waarden als niet klinisch relevant acht. Deze afwijking wordt gedocumenteerd.

6. De proefpersoon heeft een normale bloeddruk en polsfrequentie, volgens de beoordeling van de onderzoeker

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Creatinineklaring onder 60mL/min.
2. Gedocumenteerde voorgeschiedenis van gevoeligheid/allergie voor geneesmiddelen of hulpstoffen.
3. Positieve HIV test
4. Positieve hepatitis B of C test
5. Borstvoeding of zwangerschap (bevestigd met een hCG test dat maximaal 4 weken voorafgaand aan dag 1 van het onderzoek is uitgevoerd). Vrouwen die nog zwanger kunnen worden en geen adequate anticonceptie gebruiken
6. Geneesmiddelengebruik binnen 2 weken voor start van het onderzoek (m.u.v. paracetamol maximaal 2 gram per dag).
7. Relevante ziektegeschiedenis of of aanwezigheid van longziekten (voornamelijk COPD), cardiovasculaire aandoeningen, neurologische aandoeningen (met name insulen en migraine), psychiatrische aandoeningen, gastrointestinale aandoeningen, nier- of leveraandoeningen, hormonale ziekten (met name diabetes mellitus), stollingsstoornissen.
8. Relevante geschiedenis of huidige conditie die de absorptie, distributie, metabolisme of excretie van geneesmiddelen kan beïnvloeden.
9. Alcohol-, drugs-, oplosmiddelenmisbruik (momenteel of in voorgeschiedenis).
10. Proefpersonen die de aard en de omvang van het onderzoek en de procedures niet begrijpen
11. Deelname aan een geneesmiddelenonderzoek binnen 60 dagen voor start van het onderzoek
12. Bloeddonatie binnen 60 dagen voor start van het onderzoek.
13. Koorts binnen 3 dagen voor start van het onderzoek (Dag 1).

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 09-11-2015
Aantal proefpersonen: 16
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Daklinza
Generieke naam: Daclatasvir
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Etovaz
Generieke naam: Atazanavir/Cobicistat
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Norvir
Generieke naam: Ritonavir
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Reyataz
Generieke naam: Atazanavir
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-06-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO
Datum: 21-09-2015

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	EUCTR2015-001354-15-NL
CCMO	NL53380.091.15
Ander register	nog niet beschikbaar, wordt op Clinical trials.gov geregistreerd