

Switchen naar Tenofovir Alafenamide Fumaraat of abacavir bij patienten met tenofovir disoproxil fumaraat geassocieerde eGFR-daling. Een gerandomiseerde klinische trial

Gepubliceerd: 25-02-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Bestuderen van renale veiligheid wanneer HIV-patienten met TDF-gerelateerde nefrotoxiciteit switchten naar TAF, in vergelijking met de huidige standaard: switchen van TDF naar ABC.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46033

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BACTAF

Aandoening

- Immunodeficiëntiesyndromen
- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

AIDS, HIV

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Gilead Sciences, Gilead Sciences Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: antiretrovirale therapie, HIV, tenofovir alafenamide fumarate

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Herstel van nierfunctie in de TAF-arm versus de ABC-arm na 48 weken na switch van TDF naar TAF of ABC. Hierbij wordt de tijd tot de eerste eGFR tijdens follow-up binnen 75% van de eGFR op het moment van start van TDF gebruikt.

Secundaire uitkomstmaten

Renaal:

- verschillen tussen groepen (TAF vs ABC) met oog op tijd tot herstel van nierfunctie (eGFR verbetering tot binnen 75% van eGFR op moment van start TDF) op week 96, waarbij correctie voor mogelijk belangrijke confounders.
- Gemiddelde eGFR op week 48 en 96 op ABC en TAF in vergelijking met week 0. De hellingen van eGFR-daling of -stijging tussen week 0, 48 en 96 zullen tussen de groepen worden vergeleken.
- gemiddelde (en interkwartielrange) van uPCR, uACR, uAPR, uB2MG/CR veranderingen op week 48 en 96 in vergelijking met week 0 binnen de ABC en TAF groep en het verschil in verandering tussen beide groepen.
- Veranderingen in aantallen patiënten met minimaal 2 parameters van PTD van week 0 tot week 48 binnen de ABC en TAF groep en het verschil in verandering van PTD-parameters tussen beide groepen.

Anders:

- HIV-RNA suppressive <50 c/ml in de ABC versus de TAF groep op week 48 en week 96.
- Tolerabiliteit van TAF versus ABC, uitgedrukt in termen van adverse events (%).
- Verandering in Framingham risk score, bloeddruk, lipiden en inflammatieparameters op week 0, 48 en 96 binnen de ABC en TAF groep en vergelijking van verschillen tussen beide groepen van deze parameters.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De meerderheid van HIV-1 geïnfecteerde patiënten gebruikt de tenofovir-prodrug tenofovir disoproxil fumarate (TDF) als onderdeel van hun gecombineerde antiretrovirale therapie (cART) tegen HIV-1. Langdurige blootstelling aan TDF is geassocieerd met een versnelde daling van estimated glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) en proximale tubulaire dysfunctie (PTD) bij een significant deel van deze patiënten. Tot voor kort was het huidige beleid met patiënten met TDF-gerelateerde nefrotoxiciteit is om abacavir (ABC) te geven in plaats van TDF. Echter, ABC is gecontraïndiceerd bij patiënten die HLA-B5701 positief zijn en ABC is geassocieerd met een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen. Recent is er een nieuwe prodrug ontwikkeld door Gilead Sciences, tenofovir alafenamide fumarate (TAF). TAF is beschikbaar in een combinatietablet met emtricitabine (FTC). Door zeer doelmatige opname van tenofovir in de CD4-positieve cel door deze prodrug is slechts 25 mg TAF nodig voor hetzelfde antivirale effect als bij patiënten die 250 mg TDF gebruiken. In recente fase III studies waarin patiënten met een normale nierfunctie zijn geïncludeerd, resulteerde de lagere tenofovir-blootstelling door TAF in preventie van renale en bot-toxiciteit in vergelijking met patiënten die TDF namen. Desalniettemin moet nog worden aangetoond of bevestigde TDF-gerelateerde nefrotoxiciteit bij HIV-patiënten kan herstellen na een switch naar TAF.

Doel van het onderzoek

Bestuderen van renale veiligheid wanneer HIV-patienten met TDF-gerelateerde nefrotoxiciteit switchten naar TAF, in vergelijking met de huidige standard: switchen van TDF naar ABC.

Onderzoeksopzet

96 weken open label multicenter gerandomiseerd non-inferioriteit klinisch onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Vervangen van TDF door TAF (interventiegroep) of ABC (controlegroep).

Inschatting van belasting en risico

belasting: maximaal 4 extra bezoeken voor bloedafname en drug accountability voor alle studiepatienten. De andere bezoeken zijn hetzelfde als standard zorg, waarbij patienten iedere 24 weken hun HIV-behandelaar bezoeken.

Risico's: risico's geassocieerd met de studie zijn de bijwerkingen van TAF en ABC. ABC en TAF zijn EMC- en FDA-toegepast en worden aangeraden door international richtlijnen voor gebruik in HIV-patienten. Alle patienten worden getest op HLA-B5701, wat geassocieerd is met een hypersensitiviteitsreactie en patienten die positief getest worden, worden niet gerandomiseerd. ABC is veilig, en de belangrijkste bijwerkingen zijn gastro-intestinale verschijnselen. TAF is bewezen veilig in 2 geregistreerde, 96-weeken durende, fase III gerandomiseerde studies. Buiten de context van deze studie zijn zowel een switch naar ABC als naar TAF in de richtlijnen geadviseerde switch-strategieën bij patienten met TDF-gerelateerde nefrotoxiciteit. De virologische eigenschappen van TAF en het lage risico van verworven resistentie toont aan dat TAF non-inferieur is ten opzichte van huidige behandeling (TD) maar met lagere eGFR-daling over 48 weken. Het veiligheidsprofiel van TAF was excellent in deze studies en beter dan TDF. Desalniettemin, omdat patiënten worden blootgesteld aan een lage dosis van het nefrotoxische agens, is het mogelijk dat er een vertraagd herstel of zelfs verdere verslechtering van de eGFR optreedt. Het risico geassocieerd met standaard bloedafname is erg klein (blauwe plekken, collaps) en bloedafname wordt altijd in liggende positie om eventueel letsel in geval van syncope te voorkomen. Patienten zullen 1-pil-cART vervangen door 2-pillen-cART, maar dit is ook gebruikelijk wanneer patienten buiten de context van een studie behandeld worden.

Voordelen: we kunnen geen specifieke voordelen voor patienten garanderen. Echter, ABC en TAF stoppen of verbeteren vermoedelijk nefrotoxiciteit. Als dit inderdaad zo is, zal het voordeel voor patienten zijn dat als zij op TAF staan, ze geen ABC nemen, een medicijn wat geassocieerd is met een verhoogd risico op

myocardinfarcten.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015CE
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's 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)

18 jaar of ouder

Stabiel op TDF/FTC of TDF/3TC voor meer dan 12 maanden/365 dagen in combinatie met een 3e middel (NNRTI, INI of PI) met onveranderd 3e middel voor minimal 1 maand.

HIV-RNA <50 kopieën voor minimal 6 maanden

Bevestigde of vermoedelijke TDF-gerelateerde eGFR-daling
Overige medicatie interfereert niet met trial-procedures
Patient is negatief voor het HLA-B5701 allel

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Waarschijnlijk een andere oorzaak van eGFR-daling dan TDF-gerelateerd:

- diabetes-patienten
- patienten met hypertensie, gedefinieerd als gebruik van >2 antihypertensiva of onbehandelde systolische (≥ 160 mmHg) of diastolische (≥ 95 mmHg) hypertensie of hypertensie met gebruik van antihypertensiva en proteinurie op de screeningsvisit
- Nefrotische syndromen/nephrotic range proteinurie (uACR $> \text{mg}/\text{mmol}$ en uAPR ≥ 0.4 , of 24 uren proteinurie meer dan 3,5g/24 uur of biopt-bewezen
- Duidelijke nefrotoxische effecten gerelateerd aan lifestyle of medicatie (gebruik van bijv creatine) vermoed door de onderzoekers of biopt-bewezen.

HLA-B5701 positiviteit

Chronische hepatitis B of C

Intermediaire of hoge resistentie tegen ABC

eGFR < 30 ml/minuut

Symptomatisch arterieel vaatlijden, zoals bijvoorbeeld een voorgeschiedenis van coronairlijden, ischemisch CVA of claudicatio intermittens.

Een andere ziekte of lichamelijke conditie die in de ogen van de onderzoekers zal interfereren met de veiligheid van de deelnemer of de procedures van de trial.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 17-10-2016
Aantal proefpersonen: 80
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Descovy
Generieke naam: Tenofovir alafenamide fumaraat
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Kivexa
Generieke naam: Abacavir/Lamivudine
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-02-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-09-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-01-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	01-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2017
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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2015-005045-31-NL

NCT02957864

NL55668.078.16