

Een open-label, gerandomiseerde, gerepliceerde cross-over pivotale bio-equivalentieonderzoek bij gezonde proefpersonen om de bio-equivalentie van Darunavir 675 mg, Emtricitabine 200 mg en Tenofovir Alafenamide 10 mg te bepalen in aanwezigheid van Cobicistat 150 mg bij toediening als een vaste dosis Combinatie (Darunavir / Cobicistat / Emtricitabine / Tenofovir Alafenamide) in vergelijking met de gelijktijdige toediening van de afzonderlijke middelen (Darunavir, Cobicistat en Emtricitabine / Teno

Gepubliceerd: 20-01-2020 Laatste bijgewerkt: 25-03-2025

- Het bepalen van de enkelvoudige dosis PK en cruciale bio-equivalentie van 3 medicijnen waaronder darunavir (DRV) 675 mg, emtricitabine (FTC) 200 mg en tenofovir alafenamide (TAF) 10 mg in aanwezigheid van cobicistat (COBI) 150 mg, bij toediening...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Immunodeficiëntiesyndromen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49638

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Bioequivalentie Studie

Aandoening

- Immunodeficiëntiesyndromen

Synoniemen aandoening

AIDS, HIV

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen Sciences Ireland UC

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Afzonderlijke delen, Bio-equivalentie, Open-Label, Symtuza

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

De volgende PK-parameters voor Darunavir, Cobicistat, Emtricitabine en

Tenofovir alafenamide worden voor elke behandelingsperiode bepaald:

- Cmax maximale waargenomen analytconcentratie;
- tmax - de werkelijke bemonsteringstijd om de maximale waargenomen analytconcentratie te bereiken;
- AUClast - gebied onder de analytconcentratie-tijdcurve (AUC) van tijd 0 tot het tijdstip van de laatste meetbare (niet-onder kwantificeringslimiet [niet-BQL]) concentratie, berekend door lineair-lineaire trapezoïdale sommatie;

- AUC* - AUC van tijd 0 tot oneindig, berekend als $AUC_{last} + C_{last} / *z$, waarbij C_{last} de laatst waargenomen meetbare (niet-BQL) concentratie is; extrapolaties van meer dan 20,00% van de totale AUC worden als benaderingen gerapporteerd;
- C_{last} - laatst waargenomen meetbare (niet-onder kwantificeringslimiet [BQL]) analytconcentratie;
- t_{last} - werkelijke bemonsteringstijd van de laatste meetbare (niet-BQL) analytconcentratie
- $*z$ - terminale eliminatiesnelheidsconstante, bepaald door lineaire regressie met behulp van de terminale log-lineaire fase van de log-getransformeerde concentratie versus tijdscurve;
- $t_{1/2}$ - terminale eliminatiehalfwaardetijd, gedefinieerd als $0.693 / *z$.

Secundaire uitkomstmaten

Het onderzoek omvat de volgende resultaten van veiligheid en verdraagbaarheid:

- Gemelde bijwerkingen
- Klinisch laboratorium
- Vitale tekenen
- ECG
- Lichamelijk onderzoek

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tijdens deze studie ontvangt de deelnemer 4 verschillende medicijnen die gebruikt kunnen worden voor de behandeling van infecties met Human

Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1). HIV richt zich op immuuncellen (T-cellen) en doodt deze. Dit type immuuncel is belangrijk voor het coördineren van de immuunrespons op infecties. Daarom is het lichaam gevoeliger voor nieuwe infecties wanneer er niet voldoende T-cellen zijn. De verminderde effectiviteit van het immuunsysteem kan zich in de loop van de tijd evolueren tot AIDS. Geschat wordt dat in 2018 ongeveer 38 miljoen mensen wereldwijd met hiv leefden en dat dit resulteerde in ongeveer 770.000 hiv-gerelateerde sterfgevallen. De behandeling van HIV vereist een combinatie van medicijnen, waardoor het voor patiënten moeilijker is om aanwijzingen te volgen. Daarom wordt in de huidige studie een combinatietablet met meerdere geneesmiddelen onderzocht. Een korte beschrijving van elke geneesmiddel wordt hieronder gegeven:

- Darunavir is een medicijn dat wordt gebruikt voor de behandeling van HIV. Het blokkeert de activiteit van een HIV-gerelateerd eiwit (HIV-1-protease) dat belangrijk is om nieuwe virussen te genereren. Dit voorkomt dat andere cellen door het virus worden geïnfecteerd.
- Cobicistat is een medicijn dat de activiteit van een groep levereiwitten (CYP3A) vermindert die belangrijk zijn voor het afbreken van chemicaliën (zoals medicijnen) in het lichaam. Cobicistat kan daardoor de activiteit van andere toegediende geneesmiddelen verlengen.
- Emtricitabine is een medicijn dat de groei remt van het virus dat HIV veroorzaakt. Het werkt door het kopiëren van virus-DNA te vertragen en daarmee te voorkomen dat het virus zich vermenigvuldigt.
- Tenofovir alafenamide is een medicijn dat in het lichaam wordt afgebroken tot zijn actieve vorm: tenofovir. Tenofovir werkt op dezelfde manier als emtricitabine en vertraagt **de vermenigvuldiging van het virus op DNA-niveau.

Doel van het onderzoek

- Het bepalen van de enkelvoudige dosis PK en cruciale bio-equivalentie van 3 medicijnen waaronder darunavir (DRV) 675 mg, emtricitabine (FTC) 200 mg en tenofovir alafenamide (TAF) 10 mg in aanwezigheid van cobicistat (COBI) 150 mg, bij toediening als een fixed-dose combinatie (FDC) (D / C / F / TAF) in vergelijking met de gelijktijdige toediening als de afzonderlijke commerciële formuleringen (DRV 1 x 600 mg en 1 x 75 mg tablet en F / TAF 1 x 200 mg / 10 mg tablet en COBI 1 x 150 mg tablet), onder gevoede omstandigheden, bij gezonde proefpersonen.
- Het bepalen van de enkelvoudige dosis PK en relatieve biologische beschikbaarheid van COBI 150 mg in aanwezigheid van DRV 675 mg, FTC 200 mg en TAF 10 mg bij toediening als een FDC (D / C / F / TAF) in vergelijking met gelijktijdige toediening als de afzonderlijke commerciële formuleringen (COBI 1 x 150 mg tablet in aanwezigheid van DRV 1 x 600 mg en 1 x 75 mg tablet en F / TAF 1 x 200 mg / 10 mg tablet), onder gevoede omstandigheden, bij gezonde proefpersonen.
- Het bepalen van de kortetermijnveiligheid en verdraagbaarheid van gelijktijdige toediening van DRV 675 mg, COBI 150 mg, FTC 200 mg en TAF 10 mg, onder gevoede omstandigheden, bij gezonde personen.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek bestaat uit 4 periodes waarin de proefpersonen 5 dagen (4 nachten) in het onderzoekscentrum moeten verblijven.

Dag 1 is de eerste dag van toediening van de onderzoeksmiddel. De deelnemers worden om 10:00 uur 's ochtends voorafgaand aan elke dag van toediening van de onderzoeksmiddel op het onderzoekscentrum verwacht, dus op dag -1 van elke periode. In elke periode verlaat de deelnemer het onderzoekscentrum na een verblijf van 4 nachten (dus op dag 4). Er zijn ten minste 7 dagen tussen de behandelingen in elke periode. De deelnemer zal worden gevraagd om ongeveer 7 - 10 dagen na de laatste toediening van de onderzoeksstof (periode 4) terug te keren naar het onderzoekscentrum om de gezondheidstoestand voor de laatste keer te controleren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Gedurende het onderzoek ontvangen de deelnemers twee keer twee behandelingen (in totaal vier behandelingen). Ze ontvangen de volgende doses van de onderzoeksmedicijnen: 675 mg Darunavir, 200 mg Emtricitabine, 10 mg Tenofovir alafenamide en 150 mg Cobicistat, als volgt samengesteld: Behandeling A: • 1 enkele tablet die 675 mg darunavir, 200 mg emtricitabine, 10 mg tenofovir alafenamide en 150 mg cobicistat combineert Behandeling B: • 1 tablet met 600 mg darunavir • 1 tablet met 75 mg darunavir • 1 tablet die 200 mg emtricitabine en 10 mg tenofovir alafenamide gecombineerd • 1 tablet met 150 mg cobicistat De volgorde van behandelingen wordt bepaald door randomisatie (ABBA of BAAB). De onderzoeksmedicijnen worden 's ochtends toegediend als orale tabletten met 240 milliliter (ml) (kraan) water.

Inschatting van belasting en risico

Vier klinische onderzoeken zijn voltooid met de tablet Darunavir (D) / Cobicistat (C) / Emtricitabine (F) / Tenofovir alafenamide (TAF) vaste dosis combinatie (FDC) bij 199 gezonde vrijwilligers. De meest voorkomende bijwerkingen (waargenomen bij meer dan 10 procent van de onderzoeksdeelnemers) van D / C / F / TAF waren; diarree, hoofdpijn en huiduitslag, meestal mild of matig van ernst. Huiduitslag kan, wanneer deze optreedt, gepaard gaan met koorts en / of een toename van leverenzymen. Het ontwikkelt zich meestal binnen de eerste 4 weken van de behandeling met D, is vaak mild of matig van ernst, verdwijnt vaak binnen een week en leidt niet noodzakelijk tot onderbreking van de behandeling. In sommige gevallen is de uitslag ernstig of levensbedreigend. Zeldzame gevallen van het Stevens-Johnson-syndroom en zeer zeldzame gevallen van andere ernstige huidreacties zijn gemeld bij patiënten die D gebruiken in combinatie met andere anti-HIV-medicijnen, evenals andere medicijnen. De tekenen en symptomen van ernstige uitslag kunnen zweren of zweren in de mond en lippen, koorts, jeuk, zwakte, vermoeidheid, malaise, spier- of gewrichtspijn, huidaandoeningen (onder andere blaren en netelroos), gezwollen oogleden of rode of ontstoken ogen omvatten (conjunctivitis), moeite met slikken of ademen,

leverontsteking (hepatitis) en / of toename van witte bloedcellen in het bloed (eosinofilie).

Bloed afnemen en / of het inbrengen van de inwendige canule kan pijnlijk zijn of wat blauwe plekken veroorzaken.

In totaal zal niet meer dan 500 milliliter (ml) bloed worden afgenomen van de proefpersonen gedurende het gehele verloop van de studie.

Om een registratie van de **hartslag (ECG) te maken, worden elektroden (kleine, plastic pleisters) op specifieke locaties op uw armen, borst en benen geplakt. Langdurig gebruik van deze elektroden kan huidirritatie (uitslag en jeuk) veroorzaken.

Contactpersonen

Publiek

Janssen Sciences Ireland UC

Turnhoutseweg 30
Beerse B-2340
BE

Wetenschappelijk

Janssen Sciences Ireland UC

Turnhoutseweg 30
Beerse B-2340
BE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

6 - Een open-label, gerandomiseerde, gerepliceerde cross-over pivotale bio-equivalen ... 3-05-2025

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Proefpersonen moeten voldoen aan de volgende criteria om aan het onderzoek te kunnen deelnemen:

1. Moet een man of vrouw zijn tussen de 18 en 55 jaar oud, inclusief uitersten, bij screening.
2. Moet een body mass index (BMI; gewicht [kg] / lengte ² [m] ²) hebben tussen 18,5 en 30,0 kg / m² (inclusief extremen) en een lichaamsgewicht van niet minder dan 50 kg bij screening.
3. Moet een ICF ondertekenen die aangeeft dat hij of zij het doel van en de procedures voor het onderzoek begrijpt en bereid is om aan het onderzoek deel te nemen, voordat er onderzoekgerelateerde handelingen plaatsvinden.
4. Moet gezond zijn op basis van lichamelijk onderzoek, medische voorgeschiedenis, vitale functies en ECG uitgevoerd bij screening (resultaten moeten beschikbaar zijn op dag -1). Als er afwijkingen zijn mag de proefpersoon alleen deelnemen als de onderzoeker de afwijkingen als niet klinisch significant beoordeelt. Deze bepaling moet worden vastgelegd in de brondocumenten van de proefpersoon en moet worden geparafeerd door de onderzoeker.
5. De proefpersoon moet gezond zijn op basis van de klinische laboratoriumtest die bij screening wordt uitgevoerd (resultaten moeten beschikbaar zijn op dag -1). Als de resultaten van het serumchemiepaneel, hematologie of urineonderzoek buiten de normale referentiewaarden liggen kan de proefpersoon alleen deelnemen als de onderzoeker de afwijkingen als niet klinisch significant beoordeelt. Deze bepaling moet worden vastgelegd in de brondocumenten van de proefpersoon en moet worden geparafeerd door de onderzoeker.
6. Een vrouw (in de vruchtbare leeftijd) moet een negatieve uitslag hebben van een zeer gevoelige serum bèta humaan choriongonadotrofine zwangerschapstest, 4 dagen of minder vóór de dosering van de eerste behandelingsperiode.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Elke potentiële proefpersoon die aan een van de volgende criteria voldoet, wordt uitgesloten van deelname aan het onderzoek:

1. Heeft een voorgeschiedenis of huidige klinisch significante medische ziekte, waaronder hartritmestoornissen of andere hartziekten, hematologische aandoeningen, stollingsstoornissen (inclusief abnormale bloedingen of bloeddyscrasieën), lipidenafwijkingen, significante longaandoeningen (inclusief

bronchospastische luchtwegaandoeningen)), diabetes mellitus, lever- of nierinsufficiëntie (bijvoorbeeld geschatte creatinineklaring lager dan <90 ml / min bij screening), gastro-intestinale ziekte (zoals significante diarree, maagstasis of constipatie die naar de mening van de onderzoeker het geneesmiddel zou kunnen beïnvloeden absorptie of biologische beschikbaarheid), schildklieraandoening, neurologische of psychiatrische ziekte, infectie of andere ziekte die volgens de onderzoeker de proefpersoon zou moeten uitsluiten of die de interpretatie van de onderzoeksresultaten zou kunnen verstoren.

2. Had een of meer van de volgende laboratoriumafwijkingen bij screening zoals gedefinieerd door de Divisie van AIDS (DAIDS) voor het beoordelen van de ernst van bijwerkingen bij volwassenen en kinderen en in overeenstemming met de normale waarden van het klinische laboratorium:

- Serumcreatinine graad 1 of hoger ($\geq 1,1$ x bovengrens van laboratorium normaal bereik [ULN]) of creatinineklaring (met behulp van de CKD-EPI-formule) <90 ml / min.

- Lipase graad 1 of hoger ($\geq 1,1$ x ULN) en / of totale amylase graad 2 of hoger ($\geq 1,5$ x ULN).

- Hemoglobine (Hb) graad 1 of hoger (vrouwelijk: $\leq 7,2$ mmol / l en mannelijk: $\leq 8,3$ mmol / l).

- Aantal bloedplaatjes graad 1 of hoger ($<124.999 \times 10^9$ / L).

- Absoluut aantal neutrofielen Graad 1 of hoger ($\leq 1,0 \times 10^9$ / L).

- Aspartaataminotransferase (AST) of alanineaminotransferase (ALT) graad 1 of hoger ($\geq 1,25$ x ULN).

- Totaal bilirubine graad 2 of hoger ($\geq 1,6$ x ULN).

- Voor proteïnurie (spot urine) ≥ 2 +.

- Microscopische hematurie (≥ 5 rode bloedcellen [RBC] / hpf); als een vrouwelijk proefpersoon op het moment van screening menstrueert, moet na de menstruatie een nieuwe urinetest worden uitgevoerd.

- Elke andere laboratoriumafwijking van graad 2 of hoger. Voor lipoproteïne met lage dichtheid (LDL) cholesterolwaarden die overeenkomen met DAIDS graad 2 of groter, zullen proefpersonen niet worden uitgesloten zolang de waarde niet hoger is dan ULN van het lokale laboratorium.

3. Klinisch significante afwijkingen tijdens lichamelijk onderzoek, vitale functies of 12-afleidingen elektrocardiogram (ECG) bij screening of bij opname in het studiecentrum, zoals door de onderzoeker geschikt geacht.

4. Met een geschiedenis van klinisch significante huidaandoeningen zoals, maar niet beperkt tot, dermatitis, eczeem, uitslag, psoriasis, voedselallergie of urticaria.

5. Medicatie, inclusief vrij verkrijgbare producten, systemische kruidenmedicijnen of voedingssupplementen inclusief producten die sint-janskruid bevatten, mag niet gebruikt worden tenminste 14 dagen (of langer, op basis van 5 maal de eliminatiehalfwaardetijd) voor de eerste inname van het onderzoeksgeneesmiddel (op dag 1 van de eerste behandelingsperiode) tot verzameling van het laatste PK-monster, met uitsluiting van paracetamol (acetaminophen) of ibuprofen, hormonale substitutietherapie bij postmenopauzale vrouwen en op hormonen gebaseerde anticonceptie.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	29-01-2020
Aantal proefpersonen:	32
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Descovy
Generieke naam:	emtricitabine/tenofovir alafenamide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Prezista
Generieke naam:	Darunavir
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Symtuza
Generieke naam:	(Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide)
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tybost
Generieke naam:	Cobicistat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-01-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-01-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-02-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-03-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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

CCMO

ID

EUCTR2019-002245-37-NL

NL72334.056.19

Resultaten

Einddatum onderzoek: 05-05-2020

Datum resultaten gemeld: 12-05-2021

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

Datum eerste publicatie onderzoek

17-02-2021

URL result

URL

Type

int

Naam

M2.2 Samenvatting voor de leek

URL

Internal documents

File