

Een gerandomiseerd, dubbelblind fase 3-onderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van de combinatie van emtricitabine en tenofovir-alafenamide (F/TAF) in een vaste dosis eenmaal daags voor de preventieve behandeling vóór blootstelling van mannen en transgendervrouwen die geslachtsgemeenschap hebben met mannen en risico lopen op HIV-1-infectie

Gepubliceerd: 14-09-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is: • Bepalen van de percentages van HIV-1-infecties bij mannen (MSM) en transgendervrouwen (TGW) die geslachtsgemeenschap hebben met mannen die dagelijks F/TAF of F/TDF ontvangen en een minimale follow-up...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON55726

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GS-US-412-2055

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

HIV

Aandoening

HIV preventie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gilead Sciences

Overige ondersteuning: Gilead

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: HIV-1, Transgendervrouwen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het betreft een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek.

Bij dit onderzoek wordt gerandomiseerd in een verhouding van 1:1, wat betekent

dat de kans dat de patient aan behandelarm 1 (F/TAF) wordt toegewezen even

groot is als de kans dat de patient aan behandelarm 2 (F/TDF, (Truvada)) wordt

toegewezen. De patient zal dagelijks twee tabletten innemen. Iedereen die aan

dit onderzoek meedoet zal één werkzame behandeling krijgen.

Behandelarm 1: F/TAF 200 mg/25 mg en placebo voor F/TDF

Behandelarm 2: F/TDF 200 mg/300 mg en placebo voor F/TAF

Deelname aan dit onderzoek duurt ongeveer 292 weken, inclusief het screeningsbezoek.

Tijdens het eerste gedeelte van het onderzoek, de zogeheten dubbelblinde fase, krijgt de patient ofwel F/TAF ofwel F/TDF (Truvada) gedurende ten minste 96 weken. De precieze duur van deelname aan de dubbelblinde fase hangt af van wanneer voor het onderzoek is aanmeldt.

Tijdens het onderzoek zal de patient verspreid over 292 weken ten minste 28 keer het ziekenhuis moeten bezoeken, inclusief een follow-upbezoek na 30 dagen aan het einde van het onderzoek.

Secundaire uitkomstmaten

3.1.2. Secundaire eindpunten

De belangrijkste (α -gestuurde) secundaire eindpunten in de geblindeerde fase zijn:

- Het percentage verandering ten opzichte van baseline in heup BMD in week 48 in een deel van de proefpersonen
- Het percentage verandering ten opzichte van baseline in ruggengraat BMD in week 48 in een deel van de proefpersonen
- Beoordeling van de nier-biomarkers in week 48
 - percentage verandering van baseline in urine beta-2-microglobulin naar kreatinin verhouding
 - percentage verandering van baseline in urine RBP naar kreatinin verhouding
 - verdeling van UP en UPCR categorien
- De verandering ten opzichte van baseline in serum creatinine in week 48

Ander secundaire eindpunten bevatten:

- De incidentie van hiv infecties (zoals gedefinieerd in appendix 6) per 100 PY wanneer alle proefpersonen 96 weken van follow-up na randomisatie hebben doorlopen
- Het percentage verandering ten opzichte van baseline in heup en ruggengraat BMD in week 96 tijdens de geblindeerde fase in een deel van de proefpersonen (niet in Nederland)
- Beoordeling van de nier-biomarkers in week 96 in de geblindeerde fase
 - percentage verandering van baseline in urine beta-2-microglobulin naar kreatinin verhouding
 - percentage verandering van baseline in urine RBP naar kreatinin verhouding
 - verdeling van UP en UPCR categorieën
- De verandering ten opzichte van baseline in serum creatinine in week 96 tijdens de geblindeerde fase
- De incidentie van uit de behandeling voorkomende bijwerkingen en laboratorium toxiciteiten

3.1.3. Andere eindpunten die bekeken worden

- De intracellulaire TFV-DP en FTC-TP concentraties (C_{trough}) in PBMCs.
- De therapietrouw door middel van TFV-DP level samen met FTC en/of TFV waarden in plasma
- De incidentie van HIV-1 infecties per 100 PY bij OL week 48 voor diegene die naar de F/TAF arm gerandomiseerd zijn bij de baseline visite
- Percentage verandering van de open-label fase baseline naar OL week 48 in heup

en ruggegraat BMD (in a deel van de proefpersonen - niet in Nederland), nier biomarkers (urine RBP tot creatinine verhouding, urine beta-2-microglobuline tot creatinine verhouding, en UPCR), en verandering ten opzichte van baseline in serum creatinine voor diegenen die overgaan naar F/TAF van F/TDF in de OL fase

- Het type en frequentie van sexuele omgang dat geassocieerd is met een toegenomen risico op HIV-1 infecties

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit onderzoek is bedoeld om te bekijken of de combinatie van emtricitabine en tenofoviralafenamide (F/TAF) veilig en effectief is voor gebruik bij gezonde volwassenen ter voorkoming van HIV-1-infectie, ook bekend als preventieve behandeling vóór blootstelling (Pre Exposure Prophylaxis, PrEP).

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is:

- Bepalen van de percentages van HIV-1-infecties bij mannen (MSM) en transgendervrouwen (TGW) die geslachtsgemeenschap hebben met mannen die dagelijks F/TAF of F/TDF ontvangen en een minimale follow-up periode van 48 weken en tenminste 50% van de proefpersonen een follow-up periode van 96 weken hebben doorlopen.

De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- Vergelijken van de veiligheid voor de botten tussen de behandelingen zoals vastgesteld aan de hand van een dubbele-energie-röntgenabsorptiometrie (DEXA-scan) van de botmineraaldichtheid (BMD) in de heupen en wervelkolom bij een deel van de deelnemers in week 48 en week 96 tijdens de geblindeerde fase.
- Vergelijken van de veiligheid voor de nieren tussen de behandelingen zoals vastgesteld aan de hand van de verhouding tussen urineretinol-bindend eiwit (RBP) en creatinine, de verhouding tussen urinebèta 2 microglobuline en creatinine, de verhouding tussen urine-eiwit en creatinine (UPCR) en serumcreatinine in week 48 en week 96 tijdens de geblindeerde fase.
- Bepalen van de percentage van HIV-1 infecties bij mannen (MSM) en transgendervrouwen (TGW) die geslachtsgemeenschap hebben met mannen die

dagelijks F/TAF of F/TDF ontvangen wanneer alle patienten 96 weken of follow-up hebben doorlopen na randomisatie.

- Vergelijken van de algemene veiligheid tussen de behandelingen

De verkennende doelstellingen van dit onderzoek zijn onder meer:

- Evalueren van de farmacokinetiek (PK) van intracellulair TFV-DP en FTC-TP in perifere, mononucleaire bloedcellen (PBMCs)
- Beoordelen van therapietrouw door middel van TFV-DP level samen met FTC en/of TFV waarden in plasma
- Evalueren van langdurige veiligheid en de verhouding van HIV-1 infecties tijdens de open-label (OL) extensie na de geblindeerde fase voor de deelnemers die F/TAF tijdens de geblindeerde fase hebben ontvangen
- Evalueren van veranderingen in veiligheid voor nieren en botten voor de deelnemers die na geblindeerde F/TDF-gebruik overgaan op open label F/TAF
- Evalueren van de soort en frequentie van seksuele praktijken die in verband worden gebracht met een verhoogd risico op HIV-1-infecties

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde, dubbelblinde vergelijking van de veiligheid en werkzaamheid van F/TAF versus F/TDF eenmaal daags oraal toegediend.

Alle proefpersonen moeten voldoen aan de toelatingscriteria om behandeling in studieverband te blijven ontvangen. Zodra ze gerandomiseerd zijn om behandeling in studieverband te ontvangen, moeten alle proefpersonen terugkeren naar de kliniek voor de vereiste bezoeken in week 4, 12 en daarna om de 12 weken.

Alle proefpersonen zullen geblindeerd zijn voor de studiemedicatie voor minimaal 96 weken. De primaire doelstellings data zal worden verzameld en geanalyseerd nadat alle proefpersonen minimaal 48 weken follow-up hebben gehad en minimaal 50% van de proefpersonen 96 weken follow-up hebben gehad na randomisatie.

Als alle proefpersonen eenmaal week 96 hebben bereikt en na bekendmaking van Gilead, keren de proefpersonen terug voor een einde van de geblindeerde behandelingsfase visite (dit kan samen vallen met de volgende geplande visite).

Proefpersonen die nog steeds de deblindeerde behandeling ontvangen aan het einde van de geblindeerde behandelingsfase wordt aangeboden om aan de open label (OL)-fase van het onderzoek deel te nemen. Alle proefpersonen die vervolgen met de OL fase krijgen eenmaal daags open label F/TAF toegediend en moeten naar de kliniek terugkeren om de 12 weken tot OL week 96 voor de vereiste bezoeken.

Proefpersonen die vroegtijdig stoppen (voor einde van de deblindeerde behandelingsfase) met het onderzoeksgeneesmiddel vanwege een hiv infectie mogen aan de open label (OL)-fase deelnemen tot OL week 48 maar krijgen geen F/TAF

toegedient. Vanaf OL week 48 moeten proefpersonen met een hiv infectie de "Early study drug Discontinuation" (ESDD) visite afronden en de studie bij de 30 dagen follow-up visite verlaten, 30 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Proefpersonen die vroegtijdig stoppen (voor einde van de deblindeerde behandelingsfase) met het onderzoeksgeneesmiddel door een andere reden mogen niet aan de open label (OL) fase deelnemen.

Nadat de proefpersonen die deelnemen aan de OL fase de week 96 hebben voltooid, krijgen de mogelijkheid om deel te nemen aan de OL extensie fase en moeten om de 12 weken terugkeren naar de kliniek tot OL week 144. Daarn is de studie afgerond en zouden de proefpersonen vervolgens over moeten gaan op de lokaal verkrijgbare hiv preventie geneesmiddelen. Patiënten die hiv geïnfecteerd raken gedurende deze fase, voltooiën de ESDD visite en verlaten de studie bij de 30 dagen follow-up visite, 30 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

Gedurende de geblindeerde behandelingsfase mogen de patienten kiezen om verder deel te nemen aan de studie zonder onderzoeksgeneesmiddel in te nemen ("on-study, off-study drug"). Proefpersonen die permanent met de behandeling stoppen maar wel aan de normale studie visites deelnemen (minimaal een visite minstens 30 dagen na latste inname) hoeven niet aan de follow-up visite deelnemen. Elk patient die een "Early study drug Discontinuation" (ESDD) visite heeft en niet verder deel wil nemen aan de studie, of elk proefpersoon die niet meer aan de OL fase van de studie mee wil doen, moet de 30 dagen follow-up visite doen. Deze visite is 30 dagen na de laatste inname van het onderzoeksgeneesmiddel.

Gedurende het hele onderzoek zullen regelmatig DEXA-scans worden uitgevoerd in een subgroep van ongeveer 400 proefpersonen in een subgroep van centra (met uitzondering van Duitsland).

Inschatting van belasting en risico

Tijdens het onderzoek zal de patient verspreid over 292 weken ten minste 28 keer het ziekenhuis moeten bezoeken, inclusief een follow-upbezoek na 30 dagen aan het einde van het onderzoek.

Belasting, -Vragenlijsten, bloedafname bij elke visite. Urinemonsters en uitstrijkjes van mond en rectum.

Zie appendix 2&3. Protocol amendment 6 dd 10Nov2020

Afname bloed monsters. Het afnemen van deze monsters kan pijn, blauwe plekken, lichtheid in het hoofd, flauwvallen, en zeer zelden, infectie op de afname plek veroorzaken.

Het onderzoek kan extra kennis en informatie over de preventie van HIV-1

opleveren.

Contactpersonen

Publiek

Gilead Sciences

Flowers Building Granta Park, Abington
Cambridge CB21 6 GT
GB

Wetenschappelijk

Gilead Sciences

Flowers Building Granta Park, Abington
Cambridge CB21 6 GT
GB

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-1-negatieve status
- 2) MSM of TGW (bij de geboorte man) met tenminste een van de volgende kenmerken:
 - a) Anaal geslachtsverkeer zonder condoom met ten minste twee aparte mannelijke partners in de afgelopen 12 weken (partners moeten of HIV-geïnfecteerd zijn,

danwel een onbekende HIV status hebben)

b) Gedocumenteerde geschiedenis van syfilis in de afgelopen 24 weken

c) Gedocumenteerde geschiedenis van rectale gonorroe of chlamydia in de afgelopen 24 weken

3) Leeftijd $\geq$ 18 jaar

4) geschatte glomerulaire filtratiesnelheid > 60 mL/min volgens de Cockcroft-Gault formule

5) Voldoende toereikende lever- en hematologiefuncties:

6) Bereid en in staat te voldoen aan de studie procedures

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1) Al bekende gevoeligheid voor IMP, de metabolieten of de samenstelling van de hulpstof

2) Aanwezig of verwacht actieve serieuze/ernstige infectie(s)

3) Acute virale hepatitis A, B, of C of het bewijs van chronische hepatitis B infectie. Personen die gevoelig zijn voor HBV-infecties moeten verwezen worden naar een HBV-vaccinatie. Proefpersonen positief voor HCV bevonden bij screening mogen geen actieve infectie hebben of moet de behandeling hebben afgerond met een aanhoudende virologische respons.

4) Continuïteit van gecontra-indiceerde comedicaatie

5) Bezit van een geïmplanteerde defibrillator of pacemaker

6) Medische voorgeschiedenis van osteoporose of bot fractures

7) Huidige alcohol gebruik of misbruik beoordeeld door de onderzoeker, welke zodanig problematisch is, dat het naar verwachting de studie compliance van de deelnemer verhindert

8) Stadium 3 of 4 van proteïnurie of glucosurie welke is onverklaarbaar is of niet klinisch beheersbaar

9) Enig andere klinische condities of van eerdere therapieën waardoor, beoordeeld door de onderzoeker, de deelnemer niet geschikt is voor deelname aan de studie of niet in staat is om de voorgeschreven dosering te vol brengen

10) In de 30 dagen voorafgaande aan de screening een F/TDF of andere geaccordeerde medicatie of experimenteel middel voor de behandeling of preventie van HIV-1 infecties heeft gebruikt.

11) Deelname in enig andere klinisch onderzoek (inclusief observatie studies) zonder akkoord van de sponsor, is verboden zodra de deelnemer deelt neemt aan deze studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	10-04-2017
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	F/TAF
Generieke naam:	F/TAF
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	F/TDF
Generieke naam:	Truvada
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-02-2017

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2016-001399-31-NL
CCMO	NL58586.018.16