

# Een fase 3-open-labelonderzoek naar de veiligheid van een regime met één tablet elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide bij hiv-1-positieve patiënten met milde tot matige nierfunctiestoornis.

Gepubliceerd: 24-06-2013 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is:\* Evalueren van het effect van een regime met één tablet (STR, single-tablet regimen) elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir-alafenamide (E/C/F/TAF) op renale parameters in week 24De secundaire...

|                             |                        |
|-----------------------------|------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO        |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt        |
| <b>Type aandoening</b>      | Virale infectieziekten |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek  |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON41597

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

GS-US-292-0112

### Aandoening

- Virale infectieziekten
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

### Synoniemen aandoening

Humaan Immunodeficientie virus (HIV-1) infectie, nierfunctie stoornis

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Gilead Sciences

**Overige ondersteuning:** Farmaceutische industrie

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Een tablet bestaande behandeling (STR), HIV-1, Nierfunctiestoornis

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Veiligheid:

De veiligheid van de nierfunctie zal worden bewaakt door evaluatie van serumchemie, GFR, urineanalyse en andere markers van potentiële tubulaire schade, inclusief beoordeelde laboratoriumafwijkingen van de nierfunctie (serumcreatinine, serumfosfor, serumkalium, serumbicarbonaat, proteïnurie en normoglycemische glucosurie). De veiligheid voor de botten zal worden bewaakt door evaluatie van DXA-scans van de wervelkolom en de heup. De veiligheidsevaluaties zullen ook rapportering van bijwerkingen, klinische laboratoriumonderzoeken, lichamelijke onderzoeken en vitale parameters omvatten.

Werkzaamheid:

De virologische respons zal worden bepaald aan de hand van het percentage proefpersonen met hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml (snapshot-analyse van de FDA).

FK/FD:

De FK van EVG, COBI, FTC, TAF en TFV en het FD-eindpunt zullen worden

beoordeeld voor proefpersonen die zijn opgenomen in de FK/FD-substudie. In centra waar de substudie plaatsvindt en die in staat zijn om mononucleaire cellen uit perifere bloed (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) te verwerken, zullen bovendien concentraties tenofovir-difosfaat (TFV-DP) in PBMC's worden bepaald en zal de farmacokinetiek worden verkend.

### **Secundaire uitkomstmaten**

Zie bij primaire study parameters

## **Toelichting onderzoek**

### **Achtergrond van het onderzoek**

Voor de behandeling van hiv-infectie is de combinatie van verschillende geneesmiddelen nodig om de hoeveelheid virus in het lichaam te verlagen, de immuunfunctie te verbeteren en de verdere ontwikkeling van de ziekte te vertragen. Daarvoor is het doorgaans nodig dat patiënten elke dag een groot aantal pillen innemen en bij veel van hen wordt het huidige medicatieschema na verloop van tijd minder effectief of treden onaangename bijwerkingen op. Daarom is de ontwikkeling van nieuwe behandelingen van belang. Bovendien hoeft de patiënt door de combinatie van geneesmiddelen in één tablet minder pillen in te nemen en kan hij/zij zich gemakkelijker aan het voorgeschreven medicatieschema houden.

Dit onderzoek wordt uitgevoerd bij HIV-positieve patiënten met een milde tot matige nierfunctiestoornis. Patiënten met HIV hebben een risico om HIV-gerelateerde acute en chronische nierziekten te ontwikkelen. De meerderheid van de huidige medicatie zijn vastgestelde dosis combinaties, HIV-positieve patiënten met chronische nierziekten hebben daarom beperktere therapeutische mogelijkheden. De beschikbaarheid van een 1 tablet regime die samengesteld is met verbeterde tolerantie en lange termijn veiligheid heeft geen aanpassing nodig heeft bij een eGFR <50, zou voor deze patiëntenpopulatie een belangrijke therapeutische innovatie zijn.

De veiligheid en hoe goed deze geneesmiddelencombinaties worden verdragen, zullen worden beoordeeld op grond van lichamelijke onderzoeken, laboratoriumtesten, botsens, nierecho en vragen over eventuele problemen die patiënten tijdens dit onderzoek ondervinden.

## **Doel van het onderzoek**

Het primaire doel van dit onderzoek is:

- \* Evalueren van het effect van een regime met één tablet (STR, single-tablet regimen) elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir-alafenamide (E/C/F/TAF) op renale parameters in week 24

De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- \* Evalueren van het effect van de E/C/F/TAF STR op renale parameters in week 48, 96 en 144
- \* Bepalen van het aandeel proefpersonen dat een virologische respons bereikt (hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml, snapshot-analyse van de FDA) in week 24, 48, 96 en 144
- \* Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van E/C/F/TAF STR tijdens een behandeling van 144 weken

## **Onderzoeksopzet**

Open-label, multicentrisch multi-cohortonderzoek naar de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van E/C/F/TAF STR bij hiv-positieve volwassen proefpersonen met milde tot matige nierfunctiestoornis.

De proefpersonen zullen in een van de volgende twee cohorten worden ingeschreven:

Cohort 1: Eerder behandeld, eGFR<sub>CG</sub> 30-69 ml/min

Cohort 2: Niet eerder behandeld, eGFR<sub>CG</sub> 30-69 ml/min

De geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) zal worden gemeten aan de hand van de cockroft-gaultformule (eGFR<sub>CG</sub>).

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Behandelingsregime met een enkele tablet (STR, single-tablet regimen) elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabine 200 mg/tenofovir-alafenamide 10 mg eenmaal daags oraal toegediend met voedsel.

## **Inschatting van belasting en risico**

Voor een compleet overzicht van alle studieprocedures verwijs ik naar het protocol en naar de patienteninformatie. Daar staan ook alle risico's in beschreven.

Sinds november 2012 hebben 112 hiv-positieve proefpersonen de E/C/F/TAF-combinatiepil gebruikt in het kader van een fase 2-onderzoek waarin de veiligheid van het geneesmiddel wordt beoordeeld en het vermogen ervan om de virale hiv-last te onderdrukken tot niet-detecteerbare concentraties

(werkzaamheid). Na 6 maanden behandeling had 87% van de proefpersonen een niet-detecteerbare virale last (hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml). De behandeling werd doorgaans goed verdragen. De meeste bijwerkingen waren namelijk licht van ernst en hingen niet samen met beëindiging van de behandeling. Er traden geen nieuwe of onverwachte bijwerkingen op. Bij proefpersonen die E/C/F/TAF gebruikten was sprake van kleinere veranderingen in de markers van de nierfunctie en de botmineraaldichtheid dan bij proefpersonen die een behandeling op TDF-basis kregen. De verschillen waren statistisch significant en kunnen voor individuele patiënten van klinisch belang zijn. De frequentie en het type bijwerkingen en laboratoriumafwijkingen waren vergelijkbaar met de behandeling op TDF-basis. Daarnaast zijn meer dan 100 hiv-negatieve proefpersonen behandeld met de E/C/F/TAF-combinatiepil in het kader van een fase 1-onderzoek waarin de concentratie van elk geneesmiddel in het bloed werd beoordeeld (farmacokinetiek). Tijdens het onderzoek waren er geen sterfgevallen of ernstige bijwerkingen. Een proefpersoon stopte met het onderzoek vanwege een niet-ernstige bijwerking van verhoogde creatininefosfokinase (CPK)-concentraties waarvan werd vastgesteld dat deze verband hielden met het onderzoeksgeneesmiddel. De meest gemelde bijwerking was obstipatie (verstopping). Andere bijwerkingen waren misselijkheid, duizeligheid, hoofdpijn, gevoeligheid van de borsten en pukkelvormige huiduitslag. In het hele onderzoek ontwikkelde geen van de proefpersonen klinisch significante afwijkingen op ecg, ongeacht de behandelarm

## Contactpersonen

### Publiek

Gilead Sciences

Lakeside Drive 333  
Foster City CA944404  
US

### Wetenschappelijk

Gilead Sciences

Lakeside Drive 333  
Foster City CA944404  
US

## 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)

- \* Ze moeten in staat zijn om een formulier voor schriftelijke toestemming te begrijpen en te tekenen. Deze toestemming moet voor aanvang van de onderzoeksprocedures worden verkregen.
- \* CD4+-telling van \* 50 cellen/\*l.
- \* Stabiele nierfunctie: serumcreatininemetingen dienen ten minste één keer te worden uitgevoerd (binnen drie maanden voorafgaand aan screening). Verschil van metingen t.o.v. screeningwaarde moet <25% van de screeningwaarde zijn.
- \* Stabiele oorzaak van onderliggende chronische nierziekte (bijv. hypertensie, diabetes), zonder verandering in medische behandeling, gedurende 3 maanden voorafgaand aan baseline.
- \* Normaal ECG (of afwijkend ECG dat door onderzoeker als niet klinisch relevant wordt beschouwd).
- \* Levertransaminases (AST en ALT) \* 5 x bovengrens van normaal (ULN).
- \* Totaal bilirubine \* 1,5 mg/dl, of normaal direct bilirubine (patiënten met gedocumenteerd syndroom van Gilbert of hyperbilirubinemie als gevolg van atazanavir-therapie mogen totaal bilirubine van maximaal 5 x ULN hebben).
- \* Toereikende hematologische functie (absolute neutrofielentelling \* 1.000/mm<sup>3</sup>; bloedplaatjes \* 50.000/mm<sup>3</sup>; hemoglobine \* 8,5 g/dl).
- \* Serumamylase \* 5 x ULN (patiënten met serumamylase > 5 x ULN blijven in aanmerking komen als serumlipase \* 5 x ULN is).
- \* Vrouwen die kinderen kunnen krijgen (zoals gedefinieerd in paragraaf \*7.8) moeten instemmen met het gebruik van zeer effectieve anticonceptiemethodes (twee aparte vormen van anticonceptie, waarvan er één een effectieve barrièremethode moet zijn) of moeten niet-heteroseksueel actief zijn, zich onthouden van geslachtsgemeenschap of een partner hebben die vasectomie heeft ondergaan. Dit geldt vanaf screening gedurende de gehele onderzoeksbehandeling en gedurende 30 dagen na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel.
- \* Vrouwelijke patiënten die een hormonaal anticonceptivum als één van hun

anticonceptiemethodes gebruiken, moeten voorafgaand aan toediening van het onderzoeksgeneesmiddel gedurende ten minste drie maanden dezelfde methode hebben gebruikt.

\* Mannelijke patiënten moeten instemmen met het gebruik van een zeer effectieve anticonceptiemethode tijdens heteroseksuele geslachtsgemeenschap gedurende de gehele onderzoeksperiode en gedurende 30 dagen na stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel. Een zeer effectieve anticonceptiemethode wordt gedefinieerd als twee aparte vormen van anticonceptie, waarvan er één een effectieve barrièremethode moet zijn, of mannelijke patiënten moeten niet-heteroseksueel actief zijn of zich van geslachtsgemeenschap onthouden.

\* Leeftijd \* 18 jaar.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

- \* Een nieuwe AIDS definiërende aandoening (met uitzondering van CD4-celtelling en percentagecriteria) die wordt vastgesteld binnen de 30 dagen voorafgaand aan screening, met uitzondering van de eerste twee punten.
- \* Positieve test op HCV-antistof. Patiënten die HCV positief zijn, maar een gedocumenteerde negatieve HCV RNA hebben, zijn geschikt.
- \* Positieve test op hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBVsAg).
- \* Patiënten die medicamenteuze behandeling krijgen voor hepatitis C, of patiënten van wie wordt verwacht dat ze tijdens het verloop van het onderzoek voor hepatitis C zullen worden behandeld.
- \* Patiënten met gedecompenseerde cirrose (bijv. ascites, encefalopathie etc.).
- \* Vrouwen die borstvoeding geven.
- \* Positieve zwangerschapstest met serum (vrouwen die kinderen kunnen krijgen).
- \* Aanwezigheid van een geïmplanteerde defibrillator of pacemaker.
- \* Huidig gebruik van alcohol of middelen dat naar het oordeel van de onderzoeker de naleving van de onderzoeksvoorschriften kan belemmeren.
- \* Een voorgeschiedenis van maligniteit binnen de afgelopen 5 jaar (voorafgaand aan screening) of aanhoudende maligniteit anders dan cutaan Kaposi-saroom (KS), basalecelcarcinoom, of gereseceerd, niet-invasief cutaan plaveiselcelcarcinoom. Patiënten met cutaan KS komen in aanmerking, maar mogen geen systemische therapie voor KS hebben gekregen binnen 30 dagen vóór baseline en er mag bij hen niet te verwachten zijn dat ze tijdens het onderzoek systemische therapie nodig zullen hebben.
- \* Actieve, ernstige infecties (anders dan HIV 1-infectie) die parenterale antibiotische of antifungale therapie vereisen binnen 30 dagen voorafgaand aan baseline.
- \* Patiënten die hemodialyse ondergaan, andere vormen van niervervangende therapie krijgen, of die worden behandeld voor onderliggende nierziekten (inclusief met prednisolon en dexamethason)
- \* Patiënten die worden doorbehandeld met één of meer van de geneesmiddelen in de onderstaande tabel, inclusief geneesmiddelen die niet mogen worden gebruikt in combinatie met EVG, COBI, FTC, of TAF (raadpleeg de voorschrijfinformatie van de afzonderlijke middelen); of patiënten met bekende allergieën voor de hulpstoffen van E/C/F/TAF STR

# Onderzoeksopzet

## Opzet

|                 |                         |
|-----------------|-------------------------|
| Fase onderzoek: | 3                       |
| Type:           | Interventie onderzoek   |
| Blinding:       | Open / niet geblindeerd |
| Controle:       | Geen controle groep     |
| Doel:           | Behandeling / therapie  |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 21-11-2013            |
| Aantal proefpersonen:   | 3                     |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                                    |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                                       |
| Merknaam:       | E/C/F/TAF                                                          |
| Generieke naam: | Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide tablet |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 24-06-2013                                                    |
| Soort:              | Eerste indiening                                              |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 10-09-2013                                                    |
| Soort:              | Eerste indiening                                              |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 18-09-2013                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 14-10-2013                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 25-10-2013                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 08-11-2013                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 27-02-2014                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 01-04-2014                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 15-07-2014                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 24-07-2014                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 06-02-2015                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 16-03-2015                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 11-12-2015                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 28-12-2015                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 16-12-2016                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |

## 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            | EUCTR2013-000516-25-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT01818596            |
| CCMO               | NL45016.100.13         |