

Een multicentrisch, dubbelblind, gerandomiseerd, met een actieve comparator gecontroleerd klinisch fase III-onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van MK-1439A eenmaal daags vergeleken met ATRIPLA* eenmaal daags bij behandelingsnaïeve, met HIV-1 geïnfecteerde proefpersonen

Gepubliceerd: 12-06-2015 Laatst bijgewerkt: 19-04-2024

De primaire doelstellingen zijn: Bij HIV-1-positieve, behandelingsnaïeve proefpersonen met HIV-RNA van vóór de behandeling * 1.000 kopieën/ml: 1) Beoordeling van de non-inferieure antiretrovirale activiteit van MK-1439A q.d. vergeleken met ATRIPLA q.d...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Virale infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42331

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK1439A-021 versus ATRIPLA bij naïeve patienten met HIV-1

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

HIV-1-infectie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ATRIPLA, HIV-1, MK1439A

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire werkzaamheidsparameter in het onderzoek is de viruslast, zoals gemeten aan de hand van HIV-1-RNA, wat overeenkomt met andere klinische onderzoeken bij met HIV geïnfecteerde patiënten en met de huidige wettelijke richtsnoeren.

Het primaire veiligheidseindpunt in dit onderzoek is het deel van de proefpersonen met neuropsychiatrische AE*s in week 48 in drie categorieën: duizeligheid, slaapstoornissen en veranderd sensorium (bijvoorbeeld verlaagd bewustzijnsniveau, lethargie, slaperigheid, syncope).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire en verkennende metingen voor werkzaamheid zijn onder meer HIV-RNA < 40 kopieën/ml (de ondergrens van kwantificering van de RealTime HIV-1-test van Abbott), HIV-RNA < 200 kopieën/ml, verandering ten opzichte van baseline in het aantal CD4-cellen, PK/PD analyse voor MK1439, tijd tot verlies van virologische respons en virale resistentie voor proefpersonen die voldoen aan de in het

protocol gedefinieerde criteria voor virologisch falen en van wie het virus kan worden geamplificeerd.

Secundaire en verkennende metingen voor de veiligheid omvatten klinische nadelige ervaringen en nadelige ervaringen op basis van laboratoriumonderzoek, verandering ten opzichte van baseline in nuchtere serumlipidegehalten, tijd tot stopzetting als gevolg van een nadelige ervaring en vooraf gedefinieerde limieten van veranderingen in laboratoriumparameters.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

HIV-infectie, die verworven immunodeficiëntie-syndroom (acquired immune deficiency syndrome, aids) veroorzaakt, was jarenlang geassocieerd met hoge morbiditeit en mortaliteit, maar is nu een chronische ziekte geworden die kan worden beheerst door middel van levenslange combinatie-antiretrovirale therapie (ART) of hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART). Hoewel HAART de ziekteprogressie kan vertragen en de dood kan uitstellen, alsook het risico op HIV-overdracht kan verminderen, kan deze behandeling niet de infectie genezen. Dit resulteert in levenslange behandeling met risico op therapiemoeheid en onverdraaglijke bijwerkingen. Daarnaast baren de toxiciteiten van sommige wijd en zij gebruikte antiretrovirale middelen zorgen.

Momenteel is efavirenz de voorkeurs- non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) voor de eerstelijns therapie van behandelingsnaïeve, met HIV geïnfecteerde proefpersonen. ATRIPLA* bestaat uit 600 mg efavirenz + 200 mg emtricitabine + 300 mg TDF en is het belangrijkste middel bij de behandeling van HIV. Efavirenz heeft een krachtige virale onderdrukking laten zien maar is geassocieerd met een verhoogd risico op neuropsychiatrische nadelige ervaringen (adverse experiences, AE*s; vooral duizeligheid en slaapstoornissen) en lipideafwijkingen, in vergelijking met andere therapieën. Efavirenz produceert ook talrijke geneesmiddeleninteracties, en kan dus beperkingen meebrengen voor gebruik bij ouder wordende patiënten bij wie het waarschijnlijker is dat ze gelijktijdige medicaties gebruiken.

MK-1439 is een nieuwe NNRTI die wordt onderzocht voor de behandeling van

HIV-1-infectie bij antiretrovirale behandelingsnaïeve, met HIV geïnfekteerde proefpersonen. MK-1439 is een krachtige remmer van HIV-1-replicatie in vitro en is actief tegen zowel wildtype-virus als de vaakst voorkomende NNRTI-resistente varianten bij concentraties die worden bereikt met eenmaal daagse dosering. Verder demonstreren de beschikbare gegevens uit een fase 2-onderzoek bij behandelingsnaïeve, met HIV geïnfekteerde patiënten dat MK-1439, in combinatie met TDF/emtricitabine, een gunstig veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel en een grote werkzaamheid heeft, waarbij ~76% van de patiënten die MK-1439 kregen, een niet-detecteerbare viruslast bereikte.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstellingen zijn:

Bij HIV-1-positieve, behandelingsnaïeve proefpersonen met HIV-RNA van vóór de behandeling ≥ 1.000 kopieën/ml:

1) Beoordeling van de non-inferieure antiretrovirale activiteit van MK-1439A q.d. vergeleken met ATRIPLA q.d., zoals gemeten aan de hand van het deel van de proefpersonen dat in week 48 HIV-1-RNA < 50 kopieën/ml heeft bereikt

2) Beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van MK-1439A q.d. vergeleken met ATRIPLA* q.d., zoals gemeten aan de hand van het deel van de proefpersonen met neuropsychiatrische bijwerkingen in de volgende categorieën:

- * Duizeligheid
- * Slaapstoornissen
- * Veranderd sensorium

(zie protocol sectie 3.2 voor secundaire doelstellingen)

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrisch, dubbelblind, gerandomiseerd, actief gecontroleerd onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van MK-1439A eenmaal daags (q.d.) vergeleken met ATRIPLA* q.d. bij antiretrovirale behandelingsnaïeve proefpersonen met humaan immunodeficiëntievirus-type 1 (HIV-1)-infectie. Er zijn in totaal 14 onderzoeksbezoeken over een periode van ongeveer 2 jaar.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten ontvangen 2 flesjes studiemedicatie (genaamd A en B) en nemen dagelijks 1 tablet uit beide flesjes. Flesje A (MK-1439A of placebo): 1 tablet elke dag op hetzelfde tijdstip, ongeacht voedselinname Flesje B (ATRIPLA* of placebo): 1 tablet elke dag voor het slapengaan, op een lege maag

Inschatting van belasting en risico

Patienten nemen eenmaal daags studiemedicatie in gedurende ongeveer 2 jaar, en bezoekt de arts elke 4-8 weken tot week 36 en daarna elke 12 weken.

Tijdens de visites wordt een lichamelijk onderzoek gedaan, afname van bloed- en urinemonsters, ECG (alleen bij bezoek 2), en de patient wordt gevraagd om een vragenlijst in te vullen (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI)).

De patient kan mogelijk lichamelijk en/of psychisch ongemak ondervinden bij de handelingen die worden uitgevoerd tijdens de visites (zoals bloedafname, ECG).

Contactpersonen

Publiek

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39
Haarlem 2031 BN
NL

Wetenschappelijk

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39
Haarlem 2031 BN
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)

- Zie sectie 5.1.2 van het protocol.;
1. ten minste 18 jaar oud zijn
 2. de onderzoeksprocedures begrijpen en vrijwillig akkoord gaan met deelname door schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven (of een wettelijke vertegenwoordiger schriftelijk geïnformeerde toestemming te laten geven) voor het onderzoek. De proefpersoon of zijn/haar wettelijke vertegenwoordiger kan ook toestemming geven voor toekomstig biomedisch onderzoek. De proefpersoon mag evenwel deelnemen aan het hoofdonderzoek zonder deel te nemen aan toekomstig biomedisch onderzoek;
 3. HIV-1-positief zijn, zoals vastgesteld aan de hand van een positief resultaat bij een enzymimmunotest, plasma-HIV-1-RNA bij de screening (vastgesteld door het centrale laboratorium) * 1000 kopieën/ml hebben binnen de 45 dagen voorafgaand aan de behandelingsfase van dit onderzoek, en een indicatie voor HIV-behandeling hebben op basis van beoordeling door de arts. Bij het besluit om de therapie te starten dienen plaatselijke behandelingsrichtsnoeren in aanmerking te worden genomen;
 4. naïef zijn ten aanzien van antiretrovirale therapie (ART), inclusief experimentele antiretrovirale middelen.
 5. de volgende laboratoriumwaarden hebben tijdens de screening binnen 45 dagen voorafgaand aan de behandelingsfase van dit onderzoek: a) Alkalische fosfatase * 3,0 x bovengrens van normaal b) ASAT (SGOT) en ALAT (SGPT) * 5,0 x bovengrens van normaal c) Hemoglobine *9.0 g/dL (vrouwen) of *10.0 g/dL (mannen). Een berekende creatinineklaring ten tijde van de screening van * 50 ml/min hebben.
 6. klinisch stabiel zonder tekenen of symptomen van een actieve infectie ten tijde van toetreding tot het onderzoek
 7. een zeer kleine kans hebben om zwanger te worden of om een partner zwanger te maken

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Zie sectie 5.1.3 van het protocol.;
1. een voorgeschiedenis heeft van of huidige aanwijzingen heeft voor een aandoening, therapie, afwijkende laboratoriumwaarde of andere omstandigheid die de resultaten van het onderzoek zouden kunnen verstoren, de deelname van de proefpersoon voor de hele onderzoeksduur zouden kunnen belemmeren of waardoor deelname niet in het belang van de proefpersoon zou zijn;
 2. ten tijde van het ondertekenen van het informatie- en toestemmingsformulier een drugsgebruiker is of een recente voorgeschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik of verslaving hieraan heeft. De aard en de mogelijke klinische context van het drugsgebruik van de proefpersoon in verband met zijn/haar uitsluiting van dit onderzoek, is ter beoordeling van de onderzoeker;
 3. behandeld is voor een virale infectie anders dan HIV-1, zoals hepatitis B, met een middel dat actief is tegen HIV-1, waaronder, maar niet beperkt tot, adefovir, tenofovir, entecavir, emtricitabine of lamivudine.
 4. een gedocumenteerde of bekende resistentie tegen onderzoeksgeneesmiddelen heeft,

inclusief MK-1439, efavirenz, emtricitabine, lamivudine en/of tenofovir, zoals hieronder gedefinieerd:

a. Resistentie tegen MK-1439 of efavirenz voor het doel van dit onderzoek omvat de volgende NNRTI-mutaties: L100I, K101E, K101P, K103N, K103S, V106A, V106I, V106M, V108I, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188C, Y188H, Y188L, G190A, G190S, H221Y, L234I, P225H, F227C, F227L, F227V, M230L, M230I.

b. Resistentie tegen emtricitabine, lamivudine en tenofovir omvat de volgende mutaties: K65R, M41L, T69S (insertiecomplex), Q151M, M184I, M184V, L210W, T215F, T215Y, K219E, K219Q, D67N, K70R en K70E;

5. binnen 30 dagen voorafgaand aan het ondertekenen van het informatie- en toestemmingsformulier heeft deelgenomen aan een onderzoek met een experimente(e)l(e) verbinding/hulpmiddel of verwacht in de loop van dit onderzoek deel te nemen aan een dergelijk onderzoek naar een experimente(e)l(e) verbinding/hulpmiddel;

6. binnen 30 dagen voorafgaand aan de behandeling in dit onderzoek systemische immunosuppressieve therapie of immunomodulatoren heeft gebruikt of verwacht deze in de loop van het onderzoek nodig te hebben.

NB: korte kuren met corticosteroïden (bv. voor astmaverergering) zijn wel toegestaan;

7. een van de in het protocol vermelde verboden medicaties nodig heeft of verwacht deze nodig te hebben;

8. significante overgevoeligheid of een andere contra-indicatie heeft ten aanzien van een van de componenten van de onderzoeksgeneesmiddelen, zoals vastgesteld door de onderzoeker;

9. een huidige (actieve) diagnose van acute hepatitis heeft als gevolg van welke oorzaak ook.

10. levercirrhose of gedecompenseerde leverziekte;

11. zwanger is, borstvoeding geeft of verwacht een kind te verwekken;

12. een vrouw is en verwacht eicellen te doneren (op welk moment ook tijdens het onderzoek) of een man is en verwacht sperma te doneren (op welk moment ook tijdens het onderzoek);

13. zelf personeelslid van het onderzoekscentrum of van de sponsor is en direct betrokken is bij dit onderzoek, of een naast familielid (bv. echtgenoot/echtgenote, ouder/wettelijk voogd, broer/zus of kind) heeft dat dat is.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 8

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: ATRIPLA

Generieke naam: efavirenz/emtricitabine/tenofovir

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: MK1439A

Generieke naam: doravirine/lamivudine/tenofovir

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-06-2015

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-07-2015

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-11-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-11-2015

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2016
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	ID
EudraCT	EUCTR2014-003382-17-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02403674
CCMO	NL52949.056.15