

Farmacokinetiek van een enkele dosis dolutegravir bij HIV-negatieve patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen in vergelijking met geselecteerde controles (POLO-studie)

Gepubliceerd: 10-10-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Het doel van de POLO studie is om de farmacokinetiek en veiligheid van een enkele dosis dolutegravir te evalueren bij patiënten met leverfunctiestoornissen (Child-Pugh score ≥ 10) en om deze te vergelijken met geselecteerde controles.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47050

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

POLO

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

HIV, humaan immunodeficientie virus

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Afdeling Apotheek

Overige ondersteuning: Fabrikant studiegenesmiddel, ViiV Health Care

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dolutegravir, farmacokinetiek, HIV

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Geometrisch gemiddelde en het 95% betrouwbaarheidsinterval van AUC_{0-24u}, C_{max}, C_{24u} en mediaan (range) van t_{max} voor dolutegravir en dolutegravir glucuronide in patienten met leverfunctiestoornissen.

Geometrisch gemiddelde en het 95% betrouwbaarheidsinterval van de niet-eiwit gebonden (vrije / ongebonden) dolutegravir concentratie op t=3 uur en t=24 uur na inname.

Secundaire uitkomstmaten

(Serious) Adverse Events

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er zijn op dit moment geen data over de farmacokinetiek van dolutegravir bij gebruik bij patienten met ernstige leverfunctiestoornissen. Deze data zijn wel wenselijk aangezien dolutegravir als onderdeel van combinatie therapie voor de behandeling van HIV een aantal voordelen heeft ten opzichte van de huidige veelgebruikte antiretrovirale middelen. Zo heeft dolutegravir een laag risico op het veroorzaken van geneesmiddel interacties, is de verdraagbaarheid van het middel beter en wordt het metabolisme vermoedelijk maar minimaal aangetast door leverziekte.

Doel van het onderzoek

Het doel van de POLO studie is om de farmacokinetiek en veiligheid van een enkele dosis dolutegravir te evalueren bij patienten met leverfunctiestoornissen (Child-Pugh score ≤ 10) en om deze te vergelijken met gematchte controles.

Onderzoeksopzet

Open-label, parallel-groep, niet gerandomiseerde, multi-center, fase-I studie met enkele dosis van de onderzoeksmedicatie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle proefpersonen krijgen een enkele dosis dolutegravir 50mg op een lege maag in de ochtend (om ca. 08.00u). Ontbijt wordt 2 uur later geconsumeerd. Bloedmonsters worden gedurende 96h afgenomen (op $t=0$ (pre-dose), 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72 en 96 uur na inname). Na 7 dagen (± 2 dagen) vindt er een laatste controle bezoek plaats.

Inschatting van belasting en risico

De proefpersonen in deze studie hebben zelf geen voordeel van de interventie. Proefpersonen komen voor een screeningsbezoek, 1 hele dag (12 of 24u) en 4 of 5 korte bezoeken (10 min) naar het onderzoekscentrum of ziekenhuis. Zonder de screenings periode, duurt de studie duurt in totaal 8 dagen (± 2 dagen). De blootstelling aan de studiemedicatie na inname van een enkele dosis is 2-5 dagen, afhankelijk van de halfwaardetijd.

Dolutegravir heeft een gunstig risico/bijwerkingen profiel. De veiligheid van dolutegravir werd eerder aangetoond in een studie bij 8 proefpersonen met matige leverfunctiestoornissen en 8 gematchte proefpersonen (Song et al. 2013). Voor evaluatie van de farmacokinetiek zullen in totaal 17 bloedmonsters worden afgenomen en voor overige veiligheidsmetingen ca. 17-20 monsters (afhankelijk van de groep). Gedurende de hele studie zal er ca. 120-130 mL bloed worden afgenomen. Voor de samples op de dag waarop de PK-curve wordt afgenomen zal er gebruik worden gemaakt van een intraveneuze canule, om het aantal veneuze puncties tot een minimum te beperken.

Het risico voor proefpersonen wordt voor deze studie geclassificeerd als 'minimaal' (classificatie volgens NFU-richtlijnen). De proefpersonen met leverfunctiestoornissen behoren tot een kwetsbare groep. Echter, er wordt slechts een enkele dosis van de studiemedicatie gegeven en de proefpersonen worden gemonitord. Daarnaast is reeds aangetoond dat dolutegravir veilig is en goed wordt verdragen bij gezonde vrijwilligers, HIV-geïnfekteerden en non-HIV geïnfekteerden met matige leverfunctiestoornissen. Dolutegravir is in Nederland geregistreerd voor de dosering die in deze studie wordt gebruikt. Ook een

hogere dosering (2 dd 50mg) is in Nederland geregistreerd. De risico's worden daarom ingeschat als minimaal.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525GA
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525GA
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)

Groep met leverfunctiestoornissen, de proefpersoon:

1. Is minimaal 18 jaar en maximaal 90 jaar oud.
2. Is in staat en bereid om Informed Consent te geven voorafgaand aan de screening.

3. Heeft leverfunctiestoornissen klasse C (ofwel een score van ≥ 10 op basis van de Child-Pugh score, Appendix A) en is volgens de behandelend arts de komende weken 4 in een klinisch stabiele conditie. Dit wordt beoordeeld mbv de volgende parameters: MELD score, fibroscan uitslag (indien beschikbaar), levensverwachting, recente voorgeschiedenis van decompensatie en de snelheid van de achteruitgang van de leverfunctie. ;Gematchte controles, de proefpersoon:

1. Is minimaal 18 jaar en maximaal 90 jaar oud.
2. Is in staat en bereid om Informed Consent te geven voorafgaand aan de screening.
3. Is in goede gezondheid voor de leeftijd, vastgesteld o.b.v. de medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, ECG en laboratoriumuitslagen (biochemie, hematologie en urine onderzoek) maximaal 4 weken voorafgaand aan het onderzoek. Resultaten van het onderzoek moeten binnen de vastgestelde referentiewaarden liggen (appendix D). Indien een resultaat niet binnen de referentiewaarde valt is het aan de onderzoeker om te beoordelen of deze afwijkingen relevant zijn. Dit moet duidelijk worden gedocumenteerd.
4. heeft een normale bloeddruk en hartfrequentie volgens de onderzoeker.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Groep met leverfunctiestoornissen:

1. Niet in staat om de achtergrond en de omvang van het onderzoek en de procedures te begrijpen.
2. Heeft Gilbert's syndroom of een andere onderliggende ziekte (anders dan leverfunctiestoornissen) die veranderingen in de componenten (bilirubine, albumine, protrombine, encephalopathie en ascites) van de Child-Pugh score kan veroorzaken.
3. Behandeling met sterke inducers of remmers van UGT1A1 of geneesmiddelen die gecontraïndiceerd zijn bij gelijktijdig gebruik met dolutegravir. NB. er gelden beperkingen voor de inname van magnesium/aluminium-bevattende antacida, ijzer- en calciumsupplementen, multivitamine en andere kation bevattende supplementen.
4. Positieve HIV-test.
5. Deelname aan een geneesmiddelenonderzoek in de afgelopen 60 dagen voorafgaand aan Dag 1.
6. Periode van koorts in de 3 dagen voorafgaand aan Dag 1.;Gematchte controle groep:
 1. Gedocumenteerde voorgeschiedenis van overgevoeligheid/idiosyncrasie op de studiemedicatie of chemisch gerelateerde stoffen of hulpstoffen.
 2. Positieve HIV-testuitslag.
 3. Positieve hepatitis B of C testuitslag.
 4. Zwangere vrouw (bevestigd met behulp van een hCG test die minder dan 4 weken voorafgaand aan dag 1 is uitgevoerd) or vrouwen die borstvoeding geven. Vrouwen die potentieel vruchtbaar zijn en die geen adequate anticonceptie gebruiken.
 5. Behandeling met sterke inducers of remmers van UGT1A1 of geneesmiddelen die gecontraïndiceerd zijn bij gelijktijdig gebruik met dolutegravir. NB. er gelden beperkingen voor de inname van magnesium/aluminium-bevattende antacida, ijzer- en calciumsupplementen, multivitamine en andere kation bevattende supplementen.
 6. Relevante voorgeschiedenis of aanwezigheid van longaandoeningen (m.n. COPD),

- cardiovasculaire aandoeningen, neurologische aandoeningen (m.n. epilepsie en migraine), psychiatrische aandoeningen, gastro-intestinale aandoeningen, nier- en/of leveraandoeningen, endocriene ziekten (m.n. diabetes mellitus), stollingsziekten.
7. Relevante voorgeschiedenis of huidige aandoening die kan interfereren met geneesmiddel absorptie, distributie, metabolisme en excretie.
 8. Bekend met middelenmisbruik (drugs, alcohol of middelenmisbruik).
 9. Niet in staat om de achtergrond en de omvang van het onderzoek en de procedures te begrijpen.
 10. Deelname aan een geneesmiddelen onderzoek in de 60 dagen die voorafgaan aan dag 1.
 11. Bloeddonatie op een van de 3 dagen voorafgaand aan dag 1.
 12. Periode van koorts op een van de 3 dagen voorafgaand aan dag 1.
 13. UGT1A1 polymorfisme (ten minste één *28, *37 of *6 allel).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tivicay (bestemd voor geneesmiddelenonderzoek)
Generieke naam:	dolutegravir (bestemd voor geneesmiddelenonderzoek)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-10-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-05-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-06-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-11-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-07-2020

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	ID
EudraCT	EUCTR2016-001349-21-NL
CCMO	NL57349.078.17