

# Officiële titel: Fase IIIb, open-label, hybride type III onderzoek ter evaluatie van de implementatie strategieën met langwerkend cabotegravir plus langwerkend rilpivirine elke 2 maanden bij volwassenen met een virologisch ondetecteerbare HIV-1 infectie, in geselecteerde Europese gezondheidsinstellingen.

Gepubliceerd: 07-07-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

De algemene doelstelling van het klinische ontwikkelingsprogramma CAB LA + RPV LA is het ontwikkelen van een zeer effectief, goed verdragen, langdurig injecteerbaar regime met twee geneesmiddelen dat de potentie heeft om behandelingsgemak,...

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON54940

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

studie 213199, CARISEL

### Aandoening

- Virale infectieziekten

**Synoniemen aandoening**

HIV-1; HIV

**Betreft onderzoek met**

Mensen

**Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** ViiV Healthcare UK Limited

**Overige ondersteuning:** ViiV Healthcare UK Limited

**Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** Cabotegravir, HIV, implementatie studie, Rilpivirine

**Uitkomstmaten****Primaire uitkomstmaten**

Studie personeel deelnemers:

Verandering ten opzichte van baseline na 12 maanden in Acceptability of Intervention Measure (AIM), Intervention Appropriateness Measure (IAM) en Feasibility of Intervention Measure (FIM)

**Secundaire uitkomstmaten**

Proefpersoon:

Duur van het bezoek van de proefpersoon vanaf aankomst tot vertrek uit het ziekenhuis, bepaald bij dosis 1, dosis 2, dosis 4 en dosis 5.

Verandering in de acceptatie van de Intervention Measure (AIM) -score, de Intervention Appropriateness Measure (IAM) -score en de haalbaarheid van de Intervention Measure (FIM) -score in de tijd. Beoordeeld via vragenlijsten tot aan dosis 7.

Studie personeel deelnemers:

Secundair-

Totale score van de Clinical Sustainability Assessment Tool (CSAT) op 12 maanden

Percentage injecties dat plaatsvindt op of rond de geplande datum..

Percentage deelnemers met plasma HIV-1-RNA <50 c / ml in de loop van de tijd

Incidentie van tijdens de behandeling optredende genotypische en fenotypische

resistentie tegen CAB en RPV bij deelnemers aan patiëntenonderzoek met CVF

(confirmed virologic failure)

Incidentie en ernst van AE's en SAE's in de loop van de tijd en het aantal

deelnemers dat de behandeling staakt vanwege bijwerkingen in de tijd

Voorkeur tussen CAB + RPV LA en dagelijkse orale ART-medicatie (ontvangen

voorafgaand aan deelname aan het onderzoek) kwantitatief beoordeeld met behulp

van Preference questionnaire bij dosis 7

Gerapporteerde reactie op de plaats van de injectie in de tijd

Absolute waarden en veranderingen in laboratoriumwaarden in de tijd

FRAME-IS-resultaat van de maanden 2 - 12 (maandelijks)

Tertiair -

Verandering in tevredenheid over de behandeling in de tijd ten opzichte van

eerdere ART (beoordeeld op dag 1 voorafgaand aan Orale inductie periode-start)

met behulp van de HIV-Treatment Satisfaction Questionnaire (HIVTSQ's) op dag 1,

dosis 1, dosis 3 en dosis 7

Verandering in behandelingstevredenheid ten opzichte van eerdere dagelijkse

orale ART-medicatie met behulp van de HIV-behandelingstevredenheidsvragenlijst

HIVTSQc bij dosis 7

Gerapporteerde reacties op de injectieplaats in de tijd

Absolute waarden en veranderingen in laboratoriumparameters in de tijd

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

De behandeling van een HIV-1-infectie is vooruitgegaan sinds de goedkeuring in 1987, van het eerste orale antiretrovirale middel (zidovudine, AZT) voor de behandeling van met HIV-1 geïnfecteerde personen. Nieuwere antiretrovirale middelen zijn sterker, worden beter verdragen en hebben de ontwikkeling van meerdere regimes mogelijk gemaakt die kunnen zorgen voor virale onderdrukking met één tablet eenmaal per dag. Daarnaast zijn ziekenhuisbezoeken voor laboratoriumonderzoeken minder frequent geworden. De huidige zorgstandaard voor patiënten waarvan het virus onderdrukt is, is er iedere 3-6 maanden een bezoek aan het ziekenhuis en laboratorium. Hoewel er grote vooruitgang is geboekt op het gebied van HIV-therapie, blijven verdraagbaarheid, veiligheidsproblemen op lange termijn en therapietrouw belangrijke beperkingen voor het succes van de behandeling. Consistente levenslange dagelijkse therapietrouw is voor veel patiënten moeilijk, waardoor de effectiviteit van deze behandelingen afneemt. Bovendien kan intermitterende therapietrouw resulteren in resistentie tegen HIV-medicijnen, waarbij de volgende regimes moeilijker op te bouwen zijn.

Langwerkende injecteerbare versies van geneesmiddelen worden ontwikkeld om therapie met laag frequente doseringsinjectie mogelijk te maken en vormen een opkomende mogelijkheid voor de behandeling van HIV-infecties. CAB is een krachtige integraseremmer met eigenschappen die formulering en afgifte mogelijk maken als een langwerkend product. RPV, ook geformuleerd als een lang werkend (LA) product, is een diarylpyrimidinederivaat en een krachtige niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmer (NNRTI) met in vitro activiteit tegen wildtype HIV-1 en geselecteerde NNRTI-resistente mutanten. Een behandeling met twee geneesmiddelen met CAB LA plus RPV LA (CAB LA + RPV LA) kan veel potentiële voordelen bieden ten opzichte van dagelijkse orale behandelingen, waaronder een niet frequente. Hierdoor worden de patiënten niet dagelijkse aan hun HIV infectie herinnerd, vermindert de ontwikkeling van virale resistentie als gevolg van intermitterende therapietrouw van orale middelen en algehele tevredenheid met de behandeling bij patiënten met een onderdrukt virus. De resultaten tot nu toe hebben de werkzaamheid aangetoond van een behandeling met twee geneesmiddelen van CAB LA + RPV LA als onderhoudstherapie met

verschillende lopende fase 2- en 3-onderzoeken, waaronder LATTE-2, ATLAS, FLAIR en ATLAS 2M.

## **Doel van het onderzoek**

De algemene doelstelling van het klinische ontwikkelingsprogramma CAB LA + RPV LA is het ontwikkelen van een zeer effectief, goed verdragen, langdurig injecteerbaar regime met twee geneesmiddelen dat de potentie heeft om behandelingsgemak, therapietrouw en levenskwaliteit te verbeteren voor mensen met HIV vergeleken met de huidige zorgstandaard.

CAB LA + RPV LA kan zorgen voor een mogelijke verschuiving bij de behandeling van HIV met betrekking tot de overgang van dagelijkse orale antiretrovirale therapie (ART) naar langwerkende injecteerbare therapie. Daarom is het belangrijk om te begrijpen hoe de implementatie van CAB LA + RPV LA kan worden geoptimaliseerd vanuit het perspectief van zowel de patiënt als de zorgverlener, om eventuele belemmeringen voor implementatie in de routinezorg te verminderen.

Informatie uit dit onderzoek zal worden gebruikt om te begrijpen welk niveau van klinische training en ondersteuning van het personeel nodig is voor een succesvolle implementatie van CAB LA + RPV LA. Het zal ook worden gebruikt om strategieën te bepalen om eventuele belemmeringen weg te nemen voor de patiënten die de behandeling krijgen, evenals voor de zorgverleners en instellingen die behandeling toedienen.

## **Onderzoeksopzet**

Patient:

Voor de patient is dit een single-arm, open-label interventieonderzoek met betrekking tot het medicatieregime waarbij alle geïncludeerde patiënten dezelfde interventie krijgen van het CAB LA + RPV LA-regime met een maand orale inductieperiode op dag 1 gevolgd door CAB LA + RPV LA-injecties op maand 1, maand 2 en daarna elke 2 maanden.

Voor ziekenhuizen:

Voor het onderdeel met betrekking tot de implementatie van de behandelstrategie is dit een twee-armige studie waarbij ziekenhuizen worden gerandomiseerd naar enhanced- of standaardimplementatie-arm op nationaal niveau.

Arm 1: De Enhanced Implementation Arm (arm-e) bevat het Skilled Wrap-Around Team (SWAT), een interactieve bijeenkomst gericht op probleemoplossing en een introductie tot de principes van continue kwaliteitsverbetering (CQI) met follow-up CQI-gesprekken.

Arm 2: De Standard Implementation Arm (arm-s) voorziet sites in elk deelnemend van de gebruikelijke ondersteuning op het moment van productbeschikbaarheid, geleverd door een medisch wetenschappelijke contactpersoon of medisch hoofd.

Beide armen krijgen toegang tot de toolkits die bedoeld zijn om informatie te verstrekken over en te ondersteunen bij de toediening van CAB LA + RPV LA.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

De combinatie van Cabotegravir langwerkend (CAB LA) en rilpivirine langwerkend (RPV LA) is een experimenteel HIV-1-behandelingsregime dat wordt toegediend als twee individuele intramusculaire injecties tegelijkertijd, eens in de twee (2) maanden (na een oraleinductieperiode en screeningsperiode).

## **Inschatting van belasting en risico**

Proefpersoon:

Belasting:

Invullen vragenlijsten: 4x

Lichamelijk onderzoek: 6x

Interview door externe partij (indien hiervoor geselecteerd): 2x

Risico's studieprocedures:

Bloedafnames kunnen pijnlijk zijn en er kan een bloeditstorting optreden.

Injectie/ prikplaats - de onderzoeksmedicatie wordt gegeven via IM injectie.

Dit kan veroorzaken; pijn of een onprettig gevoel, roodheid, zwelling, jeuk, een blauwe plek, een infiltraat (harde zwelling onder de huid) of irritatie op de prikplaats.

Risico:

CAB LA

Bij meer dan 10% van de proefpersonen: hoofdpijn, koorts en een reactie op de plaats waar de injectie is toegediend (\*de prikplaats\*)

Bij 1-10% van de proefpersonen: huiduitslag, diarree of dunne ontlasting, misselijkheid, overgeven, winderigheid, buikpijn, slapeloosheid, nachtmerries, duizeligheid, ongerustheid, depressieve gevoelens of gedachten, spierpijn, moeheid, gevoel van zwakheid of onbehagen

Bij 0,1-1% van de proefpersonen: slaperigheid, duizeligheid of flauwvallen tijdens of na een injectie, leverproblemen, toename van transaminase (een eiwit in uw bloed), toename van gewicht

Allergische reacties op integrase-remmers zoals CAB zijn gemeld. Verschijnselen waren onder andere \*je ziek voelen\*, huiduitslag, koorts, moeheid, zwelling (soms van gezicht of mond met ademhalingsproblemen), blaren, zweertjes in de mond, pijnlijke ontstoken ogen, gewrichtspijn en spierpijn

Abnormale leverwaarden

Toevallen en stuiptrekkingen (epileptische aanvallen)

## RPV (LA)

Bij 1-10% van de proefpersonen: verminderde eetlust, slaapstoornissen, neerslachtigheid, onaangenaam gevoel in de buik, droge mond

Bij 0,1-1% van de proefpersonen: IRIS. IRIS is een aandoening waarbij sommige patiënten, vooral diegenen die al lang HIV-positief zijn, ontstekingsreacties kunnen krijgen. De verschijnselen zijn meestal niet specifiek. Tot de verschijnselen behoren koorts en verergering van de onderliggende ziekte. Deze ontstekingsreacties worden waarschijnlijk veroorzaakt doordat het lichaam zich beter kan verzetten tegen ontstekingen. Dit komt omdat door de behandeling de hoeveelheid virus in het lichaam kleiner wordt.

Huiduitslag.

Verhoogde leverwaarden.

Resistentie tegen een of meerdere geneesmiddelen tegen HIV

Sommige patiënten met een HIV infectie hebben af en toe depressieve gevoelens of kampen met gedachten over zelfbeschadiging of zelfdoding

Site personeel

Belasting:

Invullen vragenlijsten: 3x

Interview door externe partij (ongeveer 4 personen): 3x

## Contactpersonen

### Publiek

ViiV Healthcare UK Limited

Great West Road 980  
Brentford, Middlesex TW8 9GS  
GB

### Wetenschappelijk

ViiV Healthcare UK Limited

Great West Road 980  
Brentford, Middlesex TW8 9GS  
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 geïnfecteerd en ten minste 6 maanden voorafgaand aan de screening onderdrukt volgens een aanbevolen HAART-regime.
2. Gedocumenteerd bewijs van ten minste twee plasma HIV-1 RNA-metingen  $<50$  c / ml in de 12 maanden voorafgaand aan screening: waarvan ten minste één  $<6$  maanden voorafgaand aan screening en één 6-12 maanden voorafgaand aan screening;
3. Plasma HIV-1 RNA  $<50$  c / ml bij screening
4. Vrouwen die niet zwanger zijn, geen borstvoeding geven of niet zwanger kunnen worden of postmenopauzaal zijn

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

1. Binnen 6 maanden voorafgaand aan de screening, plasma HIV-1 RNA-meting  $\geq 50$  c / ml;
2. In de afgelopen 12 maanden, elke vastgestelde HIV-1 RNA-meting  $\geq 200$  c / ml
3. Vrouwen die zwanger zijn, borstvoeding geven of van plan zijn zwanger te worden of borstvoeding geven tijdens het onderzoek.
4. Elk bewijs van een huidig CDC (Center for Disease Control and Prevention) stadium 3 ziekte, behalve cutaan Kaposi-sarcoom waarvoor geen systemische therapie vereist is, en historische of huidige CD4 + -tellingen  $<200$  cellen / mm<sup>3</sup> zijn niet uitgesloten.
5. Elke reeds bestaande lichamelijke of geestelijke aandoening (inclusief een stoornis in het middelengebruik) die het vermogen van de proefpersoon om het doseringsschema en / of de protocolonderzoeken na te leven kan verstoren of die de veiligheid van de proefpersoon in gevaar kan brengen.

6. Proefpersonen met een hoog risico op aanvallen, inclusief proefpersonen met een onstabiele of slecht gecontroleerde stoornis die aanvallen veroorzaakt
7. Proefpersonen met een aanzienlijk zelfmoordrisico
8. De proefpersoon heeft een tatoeage, bilimplantaat, bilvergroting of andere dermatologische aandoeningen boven het bilgebied die de beoordeling van reacties op de injectieplaats kunnen verstoren
9. Bewijs van infectie met het hepatitis B-virus (HBV)
10. Proefpersonen die naar verwachting binnen 12 maanden een HCV-behandeling nodig hebben. Asymptomatische personen met een chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV) worden niet uitgesloten
11. Instabiele leverziekte
12. Geschiedenis van levercirrose met of zonder virale co-infectie met hepatitis.
13. Lopende of klinisch relevante pancreatitis
14. Klinisch significante hart- en vaatziekten
15. Aanhoudende maligniteit anders dan cutaan Kaposi-sarcoom, basaalcelcarcinoom of gereseceerd, niet-invasief cutaan plaveiselcelcarcinoom of cervicale intra-epitheliale neoplasie; andere gelokaliseerd
16. Elke aandoening die de opname, distributie, het metabolisme of de uitscheiding van de onderzoeksgeneesmiddelen kan verstoren of de proefpersoon niet in staat kan stellen onderzoeksmedicatie te ontvangen
- 17 Geschiedenis of aanwezigheid van allergie of intolerantie voor de onderzoeksgeneesmiddelen of hun componenten of geneesmiddelen van die klasse.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

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

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Beëindigd             |
| (Verwachte) startdatum: | 20-10-2020            |
| Aantal proefpersonen:   | 48                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Cabotegravir langwerkend injecties                     |
| Generieke naam: | Cabotegravir langwerkend injecties                     |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Cabotegravir Tablet                                    |
| Generieke naam: | Cabotegravir Tablet                                    |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Edurant                                                |
| Generieke naam: | Rilpivirine                                            |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Rilpivirine langwerkend injecties                      |
| Generieke naam: | Rilpivirine langwerkend injecties                      |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 07-07-2020                                                    |
| Soort:              | Eerste indiening                                              |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 11-09-2020                                                    |
| Soort:              | Eerste indiening                                              |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 13-10-2020                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 19-10-2020                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 01-12-2020                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 07-12-2020                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 30-12-2020                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 08-01-2021                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 25-03-2021                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 02-04-2021                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 28-07-2021                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Datum:              | 11-08-2021                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 17-10-2021                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 27-10-2021                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 24-02-2022                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 02-03-2022                                                    |
| 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  | EUCTR2020-000424-19-NL |
| CCMO     | NL74423.100.20         |

## Resultaten

Einddatum onderzoek: 14-09-2022

Datum resultaten gemeld: 15-02-2023

**Datum eerste publicatie onderzoek**

23-11-2022