

Een 12 maanden durend open-label, gerandomiseerd, multicenter dosisbepalingsonderzoek met sequentieel cohort ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van oraal AEB071 versus Neoral® in combinatie met Certican®, Simulect® en corticosteroïden bij de novo volwassen niertransplantaatontvangers

Gepubliceerd: 20-12-2007 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

De studie CAEB071A2206 zal de veiligheid, werkzaamheid en beoogde dalconcentraties voor optimale dosering van AEB071 gecombineerd met Certican (everolimus) in een CNI-vrij regime bij de novo niertransplantaatontvangers beoordelen. Het zal een veilig...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON33773

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AEB071 versus Neoral® bij de novo volwassen niertransplantaatontvangers

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

afstoting, niertransplantatie

Aandoening

orgaanafstoting na niertransplantatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Het onderzoek wordt gefinancierd door de opdrachtgever Novartis Pharma B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: nier, open-label, transplantatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Vergelijken, in Stadium 1, van de werkzaamheid van AEB071 met die van Neoral

(cyclosporine voor micro-emulsie, CsA), zowel in combinatie met Certican,

Simulect (basiliximab), als steroïden, 3 maanden na transplantatie.

Werkzaamheid zal worden bepaald met behulp van een samengesteld eindpunt voor

falende werkzaamheid (behandelde met biopsie aangetoonde acute afstoting

(behandelde BPAR), graftverlies, overlijden of verlies voor follow-up).

Vergelijken, in Stadium 2, van de werkzaamheid van AEB071 regimes met Neoral

regimes, door middel van een samengesteld eindpunt voor falende werkzaamheid

(behandelde BPAR), graftverlies, overleiden of verlies voor follow-up).

Secundaire uitkomstmaten

De belangrijkste secundaire werkzaamheidsdoelstelling is:

- * Vergelijken van het samengestelde eindpunt voor falende werkzaamheid

(behandelde BPAR, graftverlies, overlijden of verlies voor follow-up) van beide AEB071-behandelingsregimes met het controleregime (Certican + Neoral) in Maand 3, 6 en 12 na transplantatie.

De belangrijkste veiligheidsdoelstelling is:

- * Vergelijken van de nierfunctie in de AEB071-behandelingsarmen met de controlearm in Maand 3, 6 en 12 na transplantatie met berekende glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) met behulp van de *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD)-formule.

Andere secundaire doelstellingen omvatten:

- * Bepalen de dosering of concentratie van AEB071 en Certican met het beste benefit/risk profiel dat gebruikt gaat worden in fase III

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De meeste immunosuppressiva beïnvloeden bepaalde cellen in het bloed welke een belangrijke rol spelen in de immuniteit en in afstoting van het getransplanteerde orgaan, de T-cellen. Zonder deze immunosuppressieve zouden orgaan-transplantaties van donors niet mogelijk zijn, behalve bij identieke tweelingen. AEB071, Neoral®, Certican® onderdrukken ieder op hun eigen wijze deze T-cellen. De medicaties die momenteel worden gebruikt om de afstoting van

het getransplanteerde orgaan tegen te gaan, hebben vooral bij langdurig gebruik (jaren) een aantal nadelen. AEB071 is een nieuw medicijn dat bij dierproeven heeft bewezen dat het kan helpen om afstoting van de nieuwe nier tegen te gaan.

Doel van het onderzoek

De studie CAEB071A2206 zal de veiligheid, werkzaamheid en beoogde dalconcentraties voor optimale dosering van AEB071 gecombineerd met Certican (everolimus) in een CNI-vrij regime bij de novo niertransplantaatontvangers beoordelen. Het zal een veilig uitgangspunt opleveren voor de transplantatie-indicatie en een basis voor de erop volgende centrale onderzoeken van Fase III. Het onderzoek zal ook als leidraad dienen voor de verdere ontwikkeling van AEB071 en de selectie van een geschikt streefbereik voor therapeutische monitoring van geneesmiddelen bij de novo niertransplantatiepatiënten.

Onderzoeksopzet

Elke proefpersoon zit gedurende 1 jaar in de studie. In stadium 1 zijn er 2 behandelgroepen; tweederde van de patiënten krijgt een jaar lang AEB071 in combinatie met Certican®. Eénderde van de patiënten wordt behandeld met Neoral® en Certican®. Drie maanden nadat de eerste 45 patiënten wereldwijd in dit onderzoek drie maanden hun onderzoeksmedicatie gebruiken, zal er een analyse van de onderzoeksgegevens plaatsvinden om vast te stellen of AEB071 voldoende veilig en effectief is. Wanneer dit het geval is gebleken, zullen 84 nieuwe transplantatie patiënten aan het onderzoek deel mogen nemen, waarna weer na 3 maanden een analyse van de nieuwe gegevens plaatsvindt.

In stadium 2 zullen 180 patiënten aan het onderzoek gaan deelnemen. In stadium 2 is de dosering aangepast op basis van de uitkomst van deze analyse. Ook voor deze patiënten geldt dat hun onderzoeksgegevens na 3 maanden worden geanalyseerd.

Een overzicht van de opzet van het onderzoek is te vinden in bijlage 1 achterin de patiënteninformatie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In Stadium 1 zijn 2 behandelgroepen; tweederde van de patiënten krijgt een jaar lang AEB071 (3 capsules van 100 mg twee maal daags,) in combinatie met Certican® (target dosering van 4-8 ng/mL). Eénderde van de patiënten wordt behandeld met Neoral® (startdosis van 4-8 mg/kg/dag) en Certican® (target dosering van 4-8 ng/mL). In Stadium 2 zijn 3 behandelgroepen; eenderde van de patiënten krijgt een jaar lang AEB071 (3 capsules van 100 mg twee maal daags,) in combinatie met Certican® (target dosering van 4-8 ng/mL). Eénderde van de patiënten wordt behandeld met Neoral® (startdosis van 4-8 mg/kg/dag) en Certican® (target dosering van 4-8 ng/mL). Eenderde van de patiënten wordt behandeld met

AEB071 (2 capsules van 100 mg twee maal daags) in combinatie met Certican® (target dosering van 8-12 ng/mL).

Inschatting van belasting en risico

Tijdens de operatie en op de 4e dag na de operatie ontvangt de proefpersoon Simulect® middels een injectie.

Tevens zal de proefpersoon corticosteroïden moeten gebruiken om infecties tegen te gaan. De corticosteroïden zullen door de behandelend arts worden voorgeschreven.

Behandeling: begint onmiddellijk na randomisatie met de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel (AEB071 of Neoral) tot het einde van het onderzoek in alle behandelingsarmen in Maand 12.

Patiënten zullen worden gecontroleerd s.m.v. lichamelijk onderzoek, bloedonderzoek en urine onderzoek. Tevens zal bij elke visite een ECG worden gemaakt.

Eenmaal krijgt de proefpersoon een injectie met de stof loxehol waarna bloed wordt afgenomen om te kijken naar hoe goed de nier functioneert (alleen in Stadium 1).

Tweemaal wordt er bij de patiënt een nierbiopt afgenomen. Dit gebeurt op de dag van de niertransplantatie (standaard) en nogmaals na 12 maanden ter controle.

Zie tevens sectie E9 van dit formulier betreffende de belasting en risico's voor de proefpersonen.

Contactpersonen

Publiek

Quintiles

Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
NL

Wetenschappelijk

Quintiles

Raapopseweg 1

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)

- * Mannelijke en vrouwelijke patiënten * 18 jaar oud.
- * Ontvangers van een primair niertransplantaat van een overleden, levende niet-verwante of non-human leukocyte antigen (HLA) identieke levende verwante donor.
- * Ontvangers van een nier met een koude ischemietijd (CIT) van < 24 uur.
- * Ontvangers van een nier van een donor van 10-65 jaar oud.
- * Patiënten waarvan wordt verwacht dat ze in staat zijn om orale medicatie in te nemen binnen 24 uur na graftreperfusie.
- * Patiënten die bereid en in staat zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven voor onderzoeksdeelname en die in staat zijn deel te nemen aan het onderzoek gedurende 12 maanden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Ontvangers van meerdere orgaantransplantaten of als de patiënt eerder een orgaantransplantaat heeft ontvangen.
- * Ontvangers van een orgaan van een *non-heart beating* donor.
- * Patiënten die ontvangers zijn van A-B-O-incompatibele transplantaten, alle complementafhankelijke cytotoxiciteit (CDC) *crossmatch* positieve transplantaten.
- * Patiënten zonder functionerende graft 24 uur na graftreperfusie (waarbij functionerende graft wordt gedefinieerd als urineproductie van meer dan 250 ml/12 uur voor patiënten zonder resterende urineproductie van native nieren, of als een afname in serumcreatinine

van ten minste 20% ten opzichte van vóór transplantatie).

- * Patiënten met een plaatjestelling van $< 100.000/\text{mm}^3$ bij screening.
- * Patiënten met een absolute neutrofielentelling van $< 1.500/\text{mm}^3$ bij baseline vóór chirurgie of een witte-bloedceltelling (WBC) van $< 2.500/\text{mm}^3$.
- * Patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen die sterke inductors of inhibitors zijn van cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) bij screening en die deze behandeling niet kunnen staken.
- * Patiënten met QTc > 500 ms, lang QT-syndroom (zelf of in familiegeschiedenis) of met een familiegeschiedenis van plotseling onverklaard overlijden.
- * Patiënten met linkerbundeltakblok (LBBB) of die, tijdens de voorafgaande 6 maanden, ziekenhuisopname hebben meegemaakt vanwege hart- of cardiale etiologie, of significante en aanhoudende linkerventrikeldisfunctie (LVEF $< 40\%$).
- * Patiënten met een voorgeschiedenis, in de voorafgaande 3 maanden, van significante en aanhoudende aritmieën zoals ventrikelfibrillatie of tachycardie, of atriumfibrillatie of -flutter. Patiënten die anti-aritmische geneesmiddelen met QT-verlengende eigenschappen nodig hebben (zoals amiodaron, sotalol, dofetilide, kinidine, procainamide, disopyramide).
- * Patiënten met symptomatische kransslagaderziekte.
- * Gebruik van andere experimentele geneesmiddelen of een immunosuppressivum dat niet volgens het protocol is, waaronder andere inductiemiddelen dan Simulect, bij randomisatie, of binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden voorafgaand aan randomisatie, wat langer is.
- * Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor één van de onderzoeksgeneesmiddelen of voor geneesmiddelen met vergelijkbare chemische structuren.
- * Patiënten die hiv (humaan immunodeficiëntievirus)-positief of HBsAg-positief zijn. HCV (hepatitis-C-virus) positieve patiënten zijn uitgesloten, behalve patiënten met een negatief polymerasekettingreactie (PCR) resultaat. Laboratoriumresultaten verkregen meer dan 6 maanden voorafgaand aan onderzoekopname dienen te worden herhaald binnen de eerste week na randomisatie. Bij patiënten die positief testen op één van de virale indicators na randomisatie zal de onderzoeksbehandeling worden beëindigd.
- * Ontvangers van een nier van een donor die positief test op hiv, HBsAg of anti-HCV.
- * Gesensibiliseerde patiënten (meest recente anti-HLA klasse 1 Panel Reactive Antibodies (PRA) $> 20\%$ via een CDC-gebaseerd assay of $> 50\%$ via een Flow-cytometrie of *enzyme linked immunosorbant assay* (ELISA)-gebaseerd assay) of patiënten waarvan op andere wijze is vastgesteld dat ze een hoog immunologisch risico hebben.
- * Voorgeschiedenis van maligniteit van enig orgaansysteem, behandeld of onbehandeld, binnen de afgelopen 5 jaar ongeacht aanwijzingen van lokaal recidief of metastases, met uitzondering van gelokaliseerd basalecelcarcinoom van de huid (excisie * 2 jaar voorafgaand aan randomisatie).
- * Patiënten met ernstige systemische infecties, op dit moment of binnen de 2 weken voorafgaand aan randomisatie.
- * Patiënten met een voorgeschiedenis van significante coagulopathie of een medische aandoening die langdurige systemische anticoagulatie vereist na transplantatie, wat het verkrijgen van biopsieën zou belemmeren. Laagedoseerde aspirinebehandeling is toegestaan (Plavix® is niet toegestaan).
- * Aanwijzingen van ernstige leverziekte, waaronder abnormaal leverprofiel (aspartaat/aminotransferase (AST), alanine/aminotransferase (ALT) of totaal bilirubine > 3 keer bovengrens van normaal (ULN)) bij screening.
- * Patiënten met een body mass index (BMI) van > 30 .

- * Patiënten die ernstige hypercholesterolemie (> 350 mg/dl; > 9 mmol/l) of hypertriglyceridemie (> 500 mg/dl; > 8,5 mmol/l) hebben. Patiënten met gecontroleerde hyperlipidemie zijn acceptabel.
- * Patiënten met een aandoening waarvan wordt verwacht dat deze behandeling met een volledige dosis Certican of Neoral belemmert.
- * Patiënten met een chirurgische of medische aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, toelating tot dit onderzoek uitsluit.
- * Patiënten die waarschijnlijk niet aan de onderzoeksvoorschriften zullen voldoen of die niet in staat zijn met de onderzoeker samen te werken of te communiceren.
- * Zwangere of borstvoeding gevende (zogende) vrouwen, en vrouwen die zwanger kunnen worden tijdens het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-01-2008
Aantal proefpersonen:	35
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Certican®
Generieke naam:	Everolimus
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Neoral®
Generieke naam:	Ciclosporine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nvt
Generieke naam:	AEB071 drug substantie mono-acetaat
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Simulect®
Generieke naam:	Basiliximab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Soort: Eerste indiening

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	EUCTR2006-004540-23-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00504543
CCMO	NL18064.078.07