

# Multicenter gerandomiseerd open onderzoek van 24 maanden naar de werkzaamheid, veiligheid en het beloop van cardiovasculaire parameters na vroege omzetting van een calcineurineremmer naar everolimus bij nieuwe niertransplantatiepatiënten (CRAD001A2429, ELEVATE studie)

Gepubliceerd: 21-06-2010 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Primair: Aantonen dat het niertransplantaat bij de novo patiënten beter functioneert (gemeten aan de eGFR na 12 maanden) na een vroege switch van een CNI naar everolimus in vergelijking met een actieve controlebehandeling. Secundair: Belangrijkste:...

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON34407

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

ELEVATE

### Aandoening

- Overige aandoening
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

## Synoniemen aandoening

niertransplantatie

## Aandoening

niertransplantatie

## Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Novartis

**Overige ondersteuning:** Novartis Pharma BV

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** calcineurine inhibitors, everolimus, niertransplantatie, omzetting

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

eGFR na 12 maanden.

### Secundaire uitkomstmaten

BPAR, verlies transplantaat, overlijden, LV mass index (LVMI), overige

nierfunctieparameters, bijwerkingen, cardiovasculaire events, PK, bloeddruk

gedurende 24 uur, arteriële stijfheid.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

De calcineurine inhibitors (CNIs) cyclosporine A en tacrolimus zijn de hoekstenen van de immunosuppressieve protocollen ter voorkoming van afstotingsreacties na orgaantransplantatie. Hun effectiviteit ter voorkoming van ernstige acute afstoting is onomstotelijk bewezen. Zij voorkomen echter niet dat chronische allograft nefropathie (CAN)/interstitiële fibrose (IF) ontstaat, wat op verlies van het transplantaat op lange termijn leidt. Daarnaast is bij getransplanteerde patiënten een verhoogd risico op

cardiovasculaire morbiditeit en maligniteiten beschreven, dat door CNIs versterkt kan worden.

In een streven naar een effectieve en maximaal verdraagbare immunosuppressieve behandeling wordt gezocht naar synergie tussen middelen, waardoor de blootstelling aan een CNI en dus de kans op renale en cardiovasculaire bijwerkingen verminderd zou kunnen worden, bij gelijkblijvende werkzaamheid. Nieuwe immunosuppressiva zijn hierbij een mogelijke optie. Mycopenolzuur en proliferatie signaal remmers (PSIs, zoals everolimus en sirolimus) zijn onderzocht, waarbij het CNI vroeg postoperatief in dosering werd verminderd of werd gestopt. De resultaten met genoemde PSIs zijn bemoedigend. Met mycophenolaat mofetil (MMF) blijkt een vroege afbouw van CNIs te leiden tot een verhoging van het acute afstotingsgevaar. Wel maakt dit middel een CNI-vrije onderhoudsfase mogelijk.

Er zijn aanwijzingen dat PSIs het ontstaan van CAN/IF verminderen. Bij harttransplantatiepatiënten lijkt de vasculopathie in het transplantaat geringer te zijn. Ook zijn er aanwijzingen voor anti-tumor eigenschappen. Anderzijds versterken PSIs het negatieve effect van CNIs op de nier. Een nauwkeurige dosering en intensieve bewaking is dan ook noodzakelijk tijdens combinatiebehandeling. Andere bijwerkingen van PSIs zijn hyperlipedemie en gestoorde wondgenezing.

Een zinvolle strategie zou dan ook kunnen zijn om te starten met een CNI, om dan, zodra het gevaar van gestoorde wondgenezing geweken is, snel te switchen naar een PSI. Een dergelijke switch bleek veilig in de onderhoudsfase, maar voor de vroege fase zijn nog geen gecontroleerde gegevens voor handen. Een vroege omzetting zou eventueel de kans op een acute afstoting kunnen vergroten. De toevoeging van MMF en anti IL-2, gecombineerd met steroïden, zal naar verwachting een vroege en snelle switch veilig kunnen doen verlopen. PSIs kunnen dus in principe een aanwinst zijn voor de lange termijn prognose van niertransplantatiepatiënten. Er is echter nader onderzoek nodig naar de optimale inzet bij de novo patiënten. Daarom wordt dit onderzoek gedaan met een schema van geregistreerde middelen waarvan steroïden, mycopenolzuur en basiliximab de basis vormen en waarbij het lange termijn effect van een vroege overgang van een CNI naar everolimus wordt onderzocht.

## **Doel van het onderzoek**

Primair: Aantonen dat het niertransplantaat bij de novo patiënten beter functioneert (gemeten aan de eGFR na 12 maanden) na een vroege switch van een CNI naar everolimus in vergelijking met een actieve controlebehandeling.

Secundair: Belangrijkste: 1. Even goede effectiviteit wat betreft samengesteld eindpunt (biopsy proven acute rejection (BPAR) \* IB, verlies transplantaat of overlijden) na 12 maanden. 2. Verbetering linker ventrikel hypertrofie (LV mass index (LVMI), echocardiogram) na 12 maanden. Overige: na 12 en 24 maanden: individuele componenten van samengesteld eindpunt, acute afstoting, functioneren van transplantaat (diverse parameters), bijwerkingen, cardiovasculaire events.

Substudies (uit te voeren in alle NL centra): arteriële stijfheid, 24 uren

bloeddrukmeting, PK mycofenolzuur.

## Onderzoeksopzet

Multicenter gerandomiseerd open fase IIIB onderzoek met parallelle groepen.  
Run-in periode van 10-14 weken na de transplantatie met standaardbehandeling (inductie met basiliximab 20 mg per infuus op dag 0 en 4, tacrolimus C0: 6-12 ng/ml, mycofenolzuur 1.08 - 1.44 g/dag, steroïden volgens lokaal protocol, maar minimaal 5 mg/dag).

Na 10-14 weken randomisatie (1:1) naar:

1. Continuering run-in behandeling (echter tacrolimus C0: 5-10 ng/ml).
2. Vervanging van tacrolimus door everolimus (C0 dalspiegel 6-10 ng/ml). De vervanging kan acuut gebeuren of stapsgewijs in 1 week.

Totale studieduur 2 jaar.

Ca 670 patiënten.

Onafhankelijke data safety monitoring board.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Vervanging van CNI door everolimus of continuering van CNI.

## Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van studiemedicatie, nierbiopsie.

Belasting: 14 bezoeken in 2 jaar. Lichamelijk onderzoek en bloedonderzoek tijdens ieder bezoek (ca. 10-30 (2x 45-50) ml/keer, ca. 400 ml in totaal).

Screening op HIV en hepatitis B-C.

Voorts: nierbiopsie 2x (plus 1 tijdens transplantatie), echocardiogram 3x, zwangerschapstest 2x, meting arteriële stijfheid 3x, 24 uren bloeddrukmeting (ambulant) 3x.

2 lange meetdagen (5-9 uur) i.v.m. PK.

## Contactpersonen

### Publiek

Novartis

Raapopseweg 1  
6824 DP Arnhem  
NL

# Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1  
6824 DP Arnhem  
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)

Bij baseline:

- \* 18 jaar en ouder.
- \* 1e of 2e niertransplantatie van een overleden of levende (niet) verwante donor.
- \* Negatieve zwangerschapstest (indien relevant).

Bij randomisatie:

- \* Gebruik van een CNI (tacrolimus of cyclosporine) plus mycofenolzuur plus steroïden.
- \* Serum creatinine minder dan 250  $\mu\text{mol/l}$  en actuele eGFR (MDRD4) minimaal 25 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>

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

Bij baseline:

- \* Transplantatie van meerdere organen.
- \* ABO incompatibel transplantaat of positieve kruisproef.
- \* Panel Reactive Antibodies (PRA) spiegel van 30 % of meer.
- \* HIV, hepatitis B of C (AST/ALT 2,5 x of meer ULN) positief.

- \* Orgaan van een HIV of hepatitis B of C positieve donor.
  - \* Ernstige restrictieve of obstructieve longziekte.
  - \* Ernstige hypercholesterolemie of hypertriglyceridemie.
- Bij randomisatie:
- \* Verlies van transplantaat.
  - \* Nierdialyse en vergelijkbaar.
  - \* Ernstige humorale en/of cellulaire afstoting.
  - \* 2 of meer episodes van acute afstoting of een episode waarvoor antilichaasbehandeling nodig was.
  - \* Bestaande acute afstoting of behandeling daarvoor (2 weken voor randomisatie).
  - \* Proteïnurie van meer dan 1 g/dag.
  - \* Ernstige hypercholesterolemie of hypertriglyceridemie.
  - \* Wondgenezingsproblematiek.
  - \* Ernstige immunosuppressieve complicaties of bijwerkingen.
  - \* Anticoagulantia als contraïndicatie voor een nierbiopsie.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Fase onderzoek:  | 3                       |
| Type:            | Interventie onderzoek   |
| Onderzoeksmodel: | Parallel                |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd          |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd |
| Controle:        | Geneesmiddel            |
| Doel:            | Behandeling / therapie  |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 29-09-2010            |
| Aantal proefpersonen:   | 90                    |
| 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:       | Myfortic                                               |
| Generieke naam: | mycofenolzuur                                          |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Prograft                                               |
| Generieke naam: | tacrolimus                                             |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                  |
|---------------------|--------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 21-06-2010                                       |
| Soort:              | Eerste indiening                                 |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 24-06-2010                                       |
| Soort:              | Eerste indiening                                 |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 12-07-2010                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 29-03-2011                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 15-06-2011                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |

|                     |                                                  |
|---------------------|--------------------------------------------------|
| Datum:              | 08-09-2011                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 10-04-2012                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 18-04-2012                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 07-06-2013                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |

## 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                                                    |
|----------------|-------------------------------------------------------|
| Ander register | clinicaltrials.gov; registratienummer nog niet bekend |
| EudraCT        | EUCTR2009-015918-22-NL                                |
| CCMO           | NL32120.058.10                                        |