

# Een multicenter, tweearmig, gerandomiseerd, open-label klinisch onderzoek naar de nierfunctie bij een behandeling met immunosuppressiva op basis van advagraf® met of zonder sirolimus bij proefpersonen die een niertransplantatie hebben ondergaan.

Gepubliceerd: 03-01-2011 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Primaire doel: vergelijken van het effect van twee immunosuppressie behandelingen op de nierfunctie (GFR) bepaald door de klaring van iohexol bij Week 52 na niertransplantatie.  
Secundair doel: vergelijken van de veiligheid en werkzaamheid profielen...

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON38063

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

ADHERE

### Aandoening

- Nefropathieën

### Synoniemen aandoening

het overzetten van een gezonde nier in een ander lichaam met niet goed functionerende nieren., Niertransplantatie

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Astellas Pharma B.V.

**Overige ondersteuning:** Industrie (Astellas Pharma Europe Ltd)

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Advagraf met of zonder sirolimus, Nierfunctie, Niertransplantatie, Veiligheid en werkzaamheid

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primaire variabele:

Nierfunctie (GFR) bepaald door middel van klaring van Iohexol in week 52 na niertransplantatie.

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire effectiviteit variabelen:

- Efficacy failure (falen van werkzaamheid). Samengesteld eindpunt gedefinieerd als verlies van het orgaan (her transplantatie, nefrectomie, dood of voortdurende dialyse bij het einde van de studie) of beëindiging van studie door de proefpersoon.
- Nierfunctie (GFR) en berekende kreatinine klaring in week 52 na niertransplantatie door middel van Modification Diet in Renal Disease (MDRD) formule/ Cockcroft and Gault/ Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).
- Incidentie en tijd van klinische acute afstoting en bevestigde acute afstoting bepaald door biopsie.

- Delayed Graft Function (DGF) (vertraagde nierfunctie).
- Overleving van proefpersoon en orgaan.
- Nieuw Ontstane Diabetes Mellitus (NODM) bepaald volgens de criteria van de Amerikaanse diabetes vereniging (ADA).

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Onderdrukking van het afweersysteem (immuunsysteem) door middel van het gebruik van voorgeschreven medicatie is levenslang nodig om afstoting van een nieuwe nier na transplantatie te voorkomen. Tacrolimus met verlengde afgifte (ook bekend als Advagraf®) is binnen - en buiten Europa goedgekeurd om afstoting van de getransplanteerde nier te voorkomen en/of voor noodtherapie na afstoting bij lever- en niertransplantatie. Advagraf®, éénmaal daags calcineurine remmer (CNI), wordt gebruikt om het afweersysteem te onderdrukken en zo te voorkomen dat de nieuwe nier na de transplantatie door het lichaam wordt afgestoten.

Door de ontwikkelingen in immunosuppressieve behandelingen zijn de resultaten van niertransplantatie sterk verbeterd; de gemiddelde overleving van getransplanteerde organen is sterk verlengd en ook de patiënt overleving is toegenomen. Echter, elke behandeling heeft bijwerkingen. Een belangrijk nadelig effect bij het gebruik van CNIs is een nierfunctiestoornis. Hoewel het gebruik van tacrolimus de uitkomst van getransplanteerde organen aanzienlijk heeft verbeterd, wordt het geassocieerd met nefrotoxiciteit.

In dit onderzoek zal de mogelijkheid naar vermindering van nefrotoxische CNI therapie onderzocht worden door tacrolimus blootstelling van Advagraf® te verlagen in combinatie met de niet-nefrotoxische immunosuppressiva sirolimus om acute afstoting van het transplantaat te voorkomen, in vergelijking met een Advagraf® en MMF immunosuppressiva behandeling.

Er kan een voordeel zijn wat betreft het reduceren van de mogelijke nefrotoxiciteit door MMF te vervangen door sirolimus, in combinatie met een lagere blootstelling aan Advagraf®. Advagraf® heeft ten opzichte van andere CNIs ook als voordeel dat het een éénmaal daagse dosering is. Sirolimus wordt ook éénmaal daags toegediend. Dit heeft als voordeel dat deze strategie een éénmaal daagse immunosuppressieve behandeling is. Aangezien er geen avond dosering is vereist, zal er minder belemmering zijn in de dagelijkse routine activiteiten van de proefpersoon.

## **Doel van het onderzoek**

Primaire doel: vergelijken van het effect van twee immunosuppressie behandelingen op de nierfunctie (GFR) bepaald door de klaring van iohexol bij Week 52 na niertransplantatie.

Secundair doel: vergelijken van de veiligheid en werkzaamheid profielen van de twee immunosuppressie behandelingen met elkaar.

## **Onderzoeksopzet**

Een multicenter, tweearmig, gerandomiseerd, open-label uitgevoerd onderzoek. Fase IV.

De volgende behandelarmen zullen met elkaar worden vergeleken:

Arm 1: Advagraf + MMF + steroïden

Arm 2: Advagraf + MMF (stoppen in week 4) + steroïden + sirolimus (beginnen in week 4). Bij week 6 zal de Advagraf dosering verlaagd worden om lagere tacrolimus target levels te krijgen.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

De proefpersonen worden gedurende een periode van 52 weken in het onderzoek opgenomen. Tijdens deze periode zijn er 10 bezoeken gepland. Het onderzoek is als volgt ingedeeld: - Baseline visite (Visite 1, 96 uur voor transplantatie) - Behandelperiode (Visite 2 t/m 9) - Einde van de studie visite (Visite 10)

## **Inschatting van belasting en risico**

Tijdens het onderzoek worden de proefpersonen aan de volgende handelingen onderworpen:

Tijdens de baseline visite (visite 1), 96 uur voorafgaand aan de transplantatie

\*Medische voorgeschiedenis proefpersoon en donor inclusief medicatiegebruik wordt nagevraagd, bepaling van virale status, ABO bloedgroep, PRA graad en HLA type.

\* Zwangerschapstest (bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd).

\* Meting van de vitale functies, lengte en gewicht.

\* Bloedafname voor een routinematige veiligheidsanalyse en ter controle van de nier- en leverfunctie.

\* Urineafname voor proteinuria (eiwit in urine) analyse.

\* Uitgifte van studie medicatie.

\* Afname vragenlijst over kwaliteit van leven.

Tijdens de behandelperiode (Visite 2 t/m Visite 9)

- \* Meting van vitale functies en gewicht.
- \* Bloedafname voor een routinematige veiligheidsanalyse en ter controle van de nier - en leverfunctie.
- \* Urineafname voor proteinuria (eitwit in urine) analyse.
- \* Uitgifte en inname van studie medicatie.
- \* In geval van afstoting wordt een biopsie uitgevoerd.

Tijdens de behandelperiode worden er nog extra bepalingen gedaan:

- \* De proefpersoon zal in één van de twee armen gerandomiseerd worden (visite 4).
- \* Afname vragenlijst over het innemen van de studie medicatie (visite 5 en 7).
- \* Afname vragenlijst over de kwaliteit van leven (visite 4, 5, 7 t/m 9).

Einde van de studie visite (Visite 10)

- \* Zwangerschapstest (bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd).
- \* Meting van vitale functies en gewicht.
- \* Bloedafname voor een routinematige veiligheidsanalyse en ter controle van de nier - en leverfunctie.
- \* Urineafname voor proteinuria (eitwit in urine) analyse.
- \* Bepaling van de nierfunctie door middel van klaring van Iohexol (zie sectie E6).
- \* Inname van studie medicatie.
- \* Afname vragenlijst over het innemen van de studie medicatie.
- \* Afname vragenlijst over de kwaliteit van leven.

Onderdrukking van het afweersysteem kan het risico van infectie met bacteriën, schimmels of virussen verhogen én op de lange termijn de kans op het krijgen van kanker. De mogelijke risico's van deelname zijn tevens de eventuele bijwerkingen van de verschillende medicijnen. Alle studie medicijnen zijn geregistreerd voor het gebruik bij de indicatie niertransplantatie. Graag verwijzen wij dan ook voor de complete bijwerkingen/risico profielen naar de bijgevoegde SPC teksten.

## Contactpersonen

### Publiek

Astellas Pharma B.V.

Elisabethhof 19  
2350 AC Leiderdorp  
NL

# Wetenschappelijk

Astellas Pharma B.V.

Elisabethhof 19  
2350 AC Leiderdorp  
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)

Proefpersonen die voldoen aan de volgende criteria zijn geschikt om aan de studie deel te nemen:

1. 18 jaar of ouder
2. Proefpersonen met eindstadium nierfalen, die geschikt zijn voor een primaire niertransplantatie of een re-transplantatie (behalve als het transplantaat binnen 6 maanden na transplantatie is afgestoten).
3. Proefpersonen die een niertransplantaat ontvangen van een niet-HLA identieke levende - of overleden donor. De donor dient hierbij een verenigbare ABO bloedgroep te hebben.
4. Vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd dienen bij aanvang van de studie een serum of urine zwangerschapstest hebben gedaan, met een negatief resultaat.
5. Vrouwelijke en mannelijke proefpersonen zijn bereid om zeer effectieve anticonceptiva te gebruiken gedurende het onderzoek en 90 dagen na het einde van het gebruik van de onderzoeksgeneesmiddelen. Zeer effectieve anticonceptiva zijn anticonceptiva waarbij de kans op mislukken minder is dan 1% per jaar (CPMP/ICH/286/95 gewijzigd) wanneer ze consequent en correct gebruikt worden zoals implantaten, de prikpil, gecombineerde orale anticonceptiva, sommige anticonceptiva die in de baarmoeder aangebracht worden, seksuele onthouding of een gesteriliseerde partner.
6. Proefpersoon is in staat om het doel en de risico's van het onderzoek te begrijpen. Proefpersoon dient volledig geïnformeerd te zijn en dient schriftelijke toestemming te hebben

gegeven (schriftelijke toestemming is verkregen).

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

Proefpersonen die voldoen aan de volgende criteria zijn uitgesloten van deelname

1. Proefpersonen die een ander orgaan dan een nier ontvangen of hebben ontvangen.
2. Koude ischemie tijd van de donor nier langer dan 30 uur
3. PRA graad hoger dan 20%
4. Proefpersonen die een niertransplantaat hebben ontvangen van een non-heartbeating donor met uitzondering van Maastricht categorie 3 (stopzetten van therapie wachtend op hartstilstand).
5. Proefpersonen bekend met een significante lever aandoening: verhoogd SGPT/ALAT en/of SGOT/ASAT en/of een totale bilirubine waarde hoger dan 2 keer de bovenste waarde van het ziekenhuis of een transplantaat ontvangen van een hepatitis C of B positieve donor.
6. Proefpersonen die initiële sequentiële of parallelle therapie met immunosuppressive antilichamen nodig hebben.
7. Proefpersonen die voortdurend behandeld worden met een systemisch toegediend immunosuppressief medicijn voorafgaand aan de transplantatie (anders dan minimale waarden van immunosuppressie gevolgd door mislukken van voorgaande transplantatie zonder nefrectomie).
8. Significante, ongecontroleerde concomitante infecties en/of ernstige diarree, overgeven, actieve maag-darm kanaal malabsorptie of een actieve maagzweer.
9. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
10. Proefpersoon of donor die HIV positief is.
11. Proefpersonen die allergisch zijn of een intolerantie hebben voor tacrolimus, macrolide antibiotica, corticosteroïden, sirolimus, MMF of één van de product bestanddelen of jodine.
12. Bewijs van maligniteit gedurende de laatste 5 jaar, waarbij non-maligne huidkanker worden uitgesloten.
13. Proefpersonen die op dit moment deelnemen aan een ander onderzoek en/of een onderzoeksgeneesmiddel binnen 28 dagen voorafgaand aan de aanvang van de studie hebben gebruikt.
14. Elke vorm van alcohol- of drugsmisbruik, psychiatrische stoornis of afwijking waarbij, volgens de onderzoeker, de communicatie met de onderzoeker bemoeilijkt wordt.
15. De proefpersoon zal zich waarschijnlijk niet houden aan het visite schema volgens het protocol.

## **Onderzoeksopzet**

### **Opzet**

Fase onderzoek:

4

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Type:            | Interventie onderzoek   |
| Onderzoeksmodel: | Parallel                |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd          |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd |
| Controle:        | Actieve controle groep  |
| Doel:            | Preventie               |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 10-09-2011            |
| Aantal proefpersonen:   | 30                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Advagraf®                                              |
| Generieke naam: | Tacrolimus verlengde afgifte                           |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | CellCept®                                              |
| Generieke naam: | Mycofenolaat Mofetil                                   |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Rapamune®                                              |
| Generieke naam: | Sirolimus                                              |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                                         |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 03-01-2011                                                                              |
| Soort:              | Eerste indiening                                                                        |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |



|                     |                                                                                         |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 19-05-2011                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 15-08-2011                                                                              |
| Soort:              | Eerste indiening                                                                        |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 16-04-2012                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |

## 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  | EUCTR2010-019639-37-NL |
| CCMO     | NL34168.068.10         |