

Multicenter, open-label, gerandomiseerd onderzoek met twee parallelle groepen ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van Envarsus® vergeleken met tacrolimus zoals gebruikt in de huidige klinische praktijk als initiële onderhoudsbehandeling bij de novo niertransplantatiepatiënten.

Gepubliceerd: 15-12-2015 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primaire doelstelling Het vergelijken van de toediening van tacrolimus van het nieuwe immunosuppressieve regime met Envarsus® met de huidige klinische praktijk gedurende 6 maanden na de novo niertransplantatie in reële situaties in verschillende...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Nieren en urinewegen therapeutische verrichtingen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44149

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Chiesi_CCD-06235AA1-01 [acroniem STEADY]

Aandoening

- Nieren en urinewegen therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Immunosuppressie bij ontvangers van primaire niertransplantatie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Chiesi Farmaceutici

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Envarsus®, niertransplantaat, Tacrolimus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire werkzaamheidsvariabele

De gemiddelde totale dagelijkse dosis (TDD) tacrolimus van week 3 (B9) tot maand 6 (B15) wordt vergeleken aan de hand van een ANOVA-model, met behandeling en land als vast effect. Het aangepaste gemiddelde en het verschil tussen de aangepaste gemiddelden worden weergegeven met het bijbehorende 2-zijdige CI van 95%.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire variabelen:

- Dalconcentratie (trough level, TL) van tacrolimus;
- Verhouding tussen TL en TDD;
- Proportie van patiënten met een TL die lager of hoger is dan het standaard referentiebereik, of die zich binnen het bereik bevindt;
- Verscheidene dosisaanpassingen;
- Tijd (dagen) binnen het standaard referentiebereik;
- Variabiliteit van TDD en TL binnen de patiënt;

- Uitvalpercentage bij behandeling (samengesteld eindpunt: eender welke patiënt die overleden is, bij wie het implantaat gefaald heeft, bij wie acute afstoting blijkt uit biopsie (Biopsy-proven acute rejection, BPAR) of die niet meer navolgbaar is);
- Incidentie van overlijden, falen implantaat, BPAR, niet meer navolgbaar;
- Tijd tot falen behandeling;
- Tijd tot stopzetting behandeling om eender welke reden;
- Proportie van patiënten met vertraagde werking van het implantaat (d.w.z. dialyse in de eerste week);
- Proportie van patiënten met lokale diagnose van acute afstoting waarvoor nood aan behandeling is;
- Dagelijkse dosis en gebruik van concomitante immunosuppressiva;
- BAASIS questionnaire.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Envarsus® is een prolonged-release samenstelling van tacrolimus. In fase III studies in stabiele en de novo niertransplantatiepatiënten heeft Envarsus® al bewezen niet-inferieur te zijn ten opzichte van tweemaal daags tacrolimus in termen van samengesteld eindpunt van overlijden, graft falen, acute afstoting. Bovendien wordt Envarsus® geassocieerd met het sneller bereiken van het streefniveau van de dalspiegels, een meer constant niveau en minder dosisaanpassingen zijn benodigd gedurende het eerste jaar post-transplantatie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

Het vergelijken van de toediening van tacrolimus van het nieuwe immunosuppressieve regime met Envarsus® met de huidige klinische praktijk gedurende 6 maanden na de novo niertransplantatie in reële situaties in

verschillende Europese landen.

Secundaire doelstellingen

- Het evalueren van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van de onderzoeksbehandelingen wat bijkomende farmacokinetische parameters betreft, en van de klinische uitkomstmetingen.
- Het beschrijven van de huidige strategieën van immunosuppressie met tacrolimus voor niertransplantatie wat de plaatselijke klinische praktijk in verschillende Europese landen betreft.

Onderzoeksopzet

Multicenter, open-label, gerandomiseerd onderzoek met twee parallelle groepen; Envarsus® vergeleken met tacrolimus zoals gebruikt in de huidige klinische praktijk als initiële onderhoudsbehandeling bij de novo niertransplantatiepatiënten

Onderzoeksproduct en/of interventie

Envarsus® (tacrolimus) tabletten met verlengde afgifte eenmaal daags, oraal, verstrekt in sterktes van 0,75, 1 en 4 mg. De behandeling met Envarsus® begint met de startdosis van 0,17 mg/kg/dag binnen 24 uur na reperfusie van de donornier na de transplantatie. De eerste dosering Envarsus® kan niet worden toegedient voor de niertransplantatie. De dosis wordt voor patiënten aangepast om de dalconcentraties van tacrolimus in volbloed in de eerste drie maanden binnen de standaard referentiegrenzen van 5-15 ng/ml te houden en daarna binnen het bereik van 5-10 ng/ml. De orale formules van tacrolimus die in elk onderzoekscentrum volgens de huidige klinische praktijk gebruikt wordt (d.w.z. Prograf of Advagraf orale formules). .

Inschatting van belasting en risico

Bijwerkingen, risico's en wisselwerkingen:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (deze kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Verhoogde bloedsuikerspiegel, diabetes mellitus, verhoogde kaliumconcentraties in het bloed
- Slaapproblemen
- Trillen, hoofdpijn
- Verhoogde bloeddruk
- Afwijkende uitslag van leverfunctietesten
- Diarree, misselijkheid
- Nierproblemen

Vaak voorkomende bijwerkingen (deze kunnen optreden bij tot 1 op de 10

gebruikers)

- Verlaging van het aantal bloedcellen (bloedplaatjes, rode of witte bloedcellen), toename van witte bloedcellen, veranderingen in hoeveelheid rode bloedcellen (waargenomen in bloedtests)
- Verlaagde hoeveelheden magnesium, fosfaat, kalium, calcium of natrium in het bloed, vloeistofoverbelasting, verhoogde concentraties urinezuur of lipiden in het bloed, verminderde eetlust, verhoogde zuurgraad van het bloed, andere veranderingen in de elektrolyten (waargenomen in bloedtests)
- Angstsymptomen, verwarring en desoriëntatie, depressie, stemmingswisselingen, nachtmerries, hallucinaties, psychische stoornissen
- Epileptische insulten, verminderd bewustzijn, tintelen en verdoving (soms pijnlijk) in handen en voeten, duizeligheid, verminderd vermogen tot schrijven, zenuwstelselaandoeningen, toevallen als u Prograf gebruikt
- Wazig zien, toegenomen gevoeligheid voor licht, oogstoornissen
- Oorsuizingen
- Verminderde bloedstroom in de hartvaten, snellere hartslag
- Bloedingen, gedeeltelijke of volledige afsluiting van bloedvaten, verlaagde bloeddruk
- Kortademigheid, aandoeningen in het longweefsel, ophoping van vocht rond de longen, ontsteking van de keelholte, hoesten, griepachtige symptomen
- Maagproblemen zoals ontstekingen en zweren die buikpijn of diarree veroorzaken, maagbloedingen, ontstekingen en zweren in de mond, toename van vloeistof in de buik, braken, pijn in de onderbuik, slechte spijsvertering, verstopping, winderigheid, opgezwollen buik, zachte ontlasting
- Stoornissen in het galkanaal, geel worden van de huid als gevolg van leverproblemen, schade aan leverweefsel en ontsteking van de lever
- Jeuk, uitslag, haarverlies, acne, toegenomen transpiratie
- Pijn in gewrichten, ledematen of rug, spierkrampen
- Onvoldoende functioneren van de nieren, verminderde urineproductie, verminderd of pijnlijk plassen
- Algehele zwakte, koorts, ophoping van vocht in het lichaam, pijn en ongemak, toename van het enzym alkalische fosfatase in uw bloed, gewichtstoename, verstoorde temperatuurswaarneming
- Onvoldoende functie van het getransplanteerde orgaan.

Soms voorkomende bijwerkingen (deze kunnen optreden bij tot 1 op de 100 gebruikers):

- Veranderingen de stolling van het bloed, afname van alle soorten bloedcellen (waargenomen in bloedtests)
- Uitdroging, niet kunnen plassen
- Afwijkende uitslagen van bloedtests: verlaagd eiwit- of suikergehalte, verhoogd fosfaat, toename van het enzym lactaatdehydrogenase
- Coma, hersenbloeding, beroerte, verlamming, hersenaandoening, spraak- en taalstoornissen, geheugenproblemen
- Troebeling van het oog, niet goed kunnen horen

- Onregelmatige hartslag, hartstilstand, het hart werkt minder goed, spierziekte van het hart, vergroting van de hartspier, sterkere hartslag, abnormaal ecg, abnormale pols en hartslag
- Bloedstolsel in een bloedvat van een ledemaat, shock
- Problemen met ademhaling, stoornissen van de luchtwegen, astma
- Afsluiting van de darm, verhoogde concentratie van het enzym amylase in het bloed, oprispen van maaginhoud in uw keel, vertraagde maaglediging
- Ontsteking van de huid, branderig gevoel in de zon
- Gewrichtsaandoeningen
- Menstratiepijn en abnormale menstruatiebloedingen
- Uitval van meerdere organen, koortsachtigheid, verhoogde gevoeligheid voor hitte en kou, drukkend gevoel op de borst, zenuwachtig of anders voelen, gewichtsverlies

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 mensen):

- Kleine bloedingen in uw huid als gevolg van bloedstolsels
- Stijvere spieren
- Blindheid, doofheid
- Vochtophoping rond het hart
- Acute ademnood
- Cystevorming in de alvleesklier
- Problemen met de bloedstroom in de lever
- Ernstige aandoening met blaarvorming op de huid, in de mond, rond ogen en geslachtsdelen; meer haren krijgen
- Dorst, vallen, 'band' om de borst voelen, verminderde mobiliteit, zweervorming

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij tot 1 op de 10.000 mensen):

- Spierzwakte
- Afwijkende scan van het hart
- Leverfalen
- Pijn bij het plassen, met bloed in de urine
- Toename van vetweefsel
- Wijziging in de elektrische activiteit van uw hart (zogenoeten *verlengde QT-tijd*) als u Advagraf gebruikt

Er zijn gevallen gemeld van progressieve multifocale leukencefalopathie (PML) die werd veroorzaakt door het BK-virus of het JC-virus bij patiënten die werden behandeld met immunosuppressiva, zoals tacrolimus.

Er zijn zowel goedaardige als kwaadaardige neoplasmata (zoals door EBV veroorzaakte lymfoproliferatieve afwijkingen en huidmaligniteiten) gemeld in verband met tacrolimusbehandeling.

Er zijn gevallen van pure red cell aplasia (een zeer ernstige afname van de hoeveelheid rode bloedcellen), agranulocytose (een ernstig afgenomen hoeveelheid witte bloedcellen) en hemolytische anemie (daling van de

hoeveelheid rode bloedcellen door abnormale afbraak) gemeld.

Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen
Rijd niet, gebruik geen gereedschap of machines indien duizelig of slaperig of bij problemen met helder zien nadat het onderzoeksgeneesmiddel is ingenomen. Deze effecten komen meer voor als ook alcohol gedronken wordt.

Risico*s van bloedafname

De proefpersonen kunnen last krijgen van pijn, zwellingen of bloeditstortingen rond de ader waaruit bloed wordt afgenomen. Proefpersonen zouden duizelig kunnen worden of flauwvallen. Ook zou er op de injectieplaats een infectie kunnen ontstaan.

Risico*s van het ecg

Het aanbrengen van de elektrodes kan huidirritatie of roodheid van de huid veroorzaken op de plaats waar ze worden aangebracht. Het kan een beetje pijnlijk zijn (vergelijkbaar met het verwijderen van een pleister) als de plakkers met de elektroden van de huid worden verwijderd.

Onbekende risico*s

De onderzoeksgeneesmiddelen en de procedures in dit onderzoek kunnen risico*s met zich meebrengen die op dit moment nog niet bekend zijn.

Interacties (wisselwerkingen)

Er zijn wisselwerkingen bekend tussen tacrolimus en diverse medicijnen en kruidenmiddelen. Zulke wisselwerkingen kunnen ertoe leiden dat de concentratie tacrolimus in het bloed verandert. Die wordt dan zo laag dat het niet langer bescherming biedt tegen afstoting door het immuunsysteem, of zo hoog dat het giftig wordt. De geneesmiddelen waarvan bekend is dat er een wisselwerking bestaat, zijn:

- Antischimmelmiddelen: ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, clotrimazol.
- Macroliden: antibiotica zoals erytromycine, claritromycine, josamycine en rifampicine.
- HIV-proteaseremmers: ritonavir, nelfinavir, saquinavir.
- HCV-proteaseremmers: telaprevir, boceprevir.
- Medicatie voor maagzweren en zure oprispingen (bijv. omeprazol, lansoprazol of cimetidine).
- Anti-emetica voor de behandeling van misselijkheid en braken (bijv. metoclopramide).
- Cisapride of het antacidum magnesium-aluminium-hydroxide voor de behandeling van brandend maagzuur.
- Anticonceptiepil of andere hormonale behandelingen op basis van ethinylestradiol of danazol.
- Calciumkanaalblokkers, zoals nifedipine, nicardipine, diltiazem en verapamil voor de behandeling van hoge bloeddruk of een hartritmestoornis.
- Amiodaron, een antiaritmicum.

- Medicijnen die *statines* worden genoemd voor de verlaging van de lipide-, cholesterol- en triglyceridespiegels in het bloed.
- Fenytoïne en fenobarbital voor de behandeling van epilepsie.
- Corticosteroïden zoals prednisolon en methylprednisolon voor de behandeling van ontstekingen en om het afweersysteem te onderdrukken.
- Nefazodon voor de behandeling van depressie.
- Geneesmiddelen op basis van kruiden die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

Grapefruit mag niet nuttigd worden (ook niet als sap) zolang het onderzoeksgeneesmiddel gebruikt, omdat dit ook invloed heeft op de hoeveelheid tacrolimus in het bloed.

Gebruik van de volgende middelen kan aandoeningen van nieren en zenuwstelsel verergeren indien ze samen met tacrolimus worden genomen:

- ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID's, bijv. ibuprofen) voor de behandeling van koorts, ontsteking en pijn;
- Amfotericine B voor de behandeling van schimmelinfecties;
- Antivirale middelen (bijv. aciclovir) voor de behandeling van virusinfecties.

Vaccinaties

Het gebruik van levende vaccins dient te worden vermeden.

Zwangerschap

Voor vrouwelijke patiënten: in verband met de onderzoeksgeneesmiddelen kunnen er risico's voor de foetus (het ongeborn kind) bestaan die op dit moment niet bekend zijn. Een vrouw die kinderen kan krijgen, mag daarom niet zwanger zijn of van plan zijn om zwanger te worden. Vrouwen die een kind kunnen krijgen moeten tijdens hun deelname aan het onderzoek de volgende betrouwbare anticonceptiemethodes gebruiken:

- Plaatsing van een spiraaltje (IUD) of een intra-uterien systeem (IUS)
- Hormonale anticonceptie (implanteerbaar, injecteerbaar, pleister, via de mond)
- Barrièremethodes voor anticonceptie: condoom, afsluitkapje (pessarium of cervixkapje) in combinatie met zaaddodend(e) schuim/gel/film/crème/zetpil
- Sterilisatie van de man (waarbij op juiste wijze na de vasectomie is vastgelegd dat er geen sperma in het ejaculaat aanwezig is).

Echte onthouding is alleen aanvaardbaar als dit past bij uw manier van leven.

Een vrouw in de vruchtbare leeftijd bent, zal bij het eerste bezoek een zwangerschapstest ondergaan.

Blootstelling aan zonlicht

Blootstelling aan zonlicht en UV (ultraviolet) moet beperkt worden zolang de onderzoeksgeneesmiddelen gebruikt worden. Beschermende kleding en zonnebrandmiddel met de hoogste beschermingsfactor moet gebruikt worden.

Contactpersonen

Publiek

Chiesi Farmaceutici

Via Palermo 26/A
Parma 43122
IT

Wetenschappelijk

Chiesi Farmaceutici

Via Palermo 26/A
Parma 43122
IT

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. Ondertekening van geïnformeerde toestemming door de patiënt vóór uitvoering van enige onderzoeksgelateerde procedure;
2. Volwassen mannen en vrouwen van 18 jaar en ouder met nierziekte in een eindstadium bij wie een nier getransplanteerd is van een levende of overleden donor;
3. Geen gekende contra-indicaties voor de toediening van tacrolimus, andere macroliden of hulpstoffen van het onderzoeksgeneesmiddel;
4. De patiënten moeten instemmen met gebruik van een uiterst betrouwbare

anticonceptiemethode;

5. Negatieve kruisproeftest voor de donor-ontvanger en compatibel bloedtype ABO;

6. In staat om tabletten en capsules te slikken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Ontvanger van eender welk getransplanteerd orgaan dat geen nier is;
2. Ontvanger van een eerdere niertransplantatie;
3. Ontvanger van een nier van een donor na hartdood;
4. Ontvanger van een nier van een donor die geen compatibel bloedtype ABO heeft of een positieve kruisproeftest heeft;
5. Huidige gehalten van anti-HLA-panelreactieve antistoffen (Panel Reactive Antibody, PRA) hoger dan 30%;
6. Ontvanger van een nier met een koude ischemietijd van ≥ 30 uur;
7. Aantal witte bloedcellen $\geq 2,8 \times 10^9$ cellen/l tenzij ANC $> 1,0 \times 10^9$ /l;
8. Aantal bloedplaatjes $< 50 \times 10^9$ cellen/l;
9. ALT- of AST-concentraties > 3 keer de normale bovenlimiet in de 30 dagen vóór de transplantatieprocedure;
10. Huidig alcohol- of drugsmisbruik;
11. Niet in staat om het doel en het risico van het onderzoek te begrijpen, niet in staat om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven of niet bereid om aan het onderzoeksprotocol te voldoen;
12. Behandeling met eender welk ander onderzoeksmiddel in de 30 dagen vóór inschrijving;
13. Nierontvangers en/of -donors positief voor HCV (respectievelijk HCV-RNA-positief of HCV-Ab positief);
14. Nierontvangers en/of -donors positief voor HBV (respectievelijk HBV-DNA-positief of HBS-Ag positief);
15. Ontvangers die hiv-positief zijn;
16. Patiënt of donor met huidige diagnose of voorgeschiedenis van maligniteit binnen de afgelopen 5 jaar, behalve met succes behandeld basaal- of niet-gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de huid;
17. Niet-gecontroleerde concomitante infectie, systemische infectie waarvoor nood is aan behandeling, of eender welke andere instabiele aandoening die de doelstellingen van het onderzoek in de weg zou kunnen staan;
18. Ernstige diarree, braken, actieve maagzweer of maagdarmstoornis die de absorptie van tacrolimus kan beïnvloeden;
19. Gekende overgevoeligheid voor tacrolimus; andere macroliden of hulpstoffen van het onderzoeksgeneesmiddel;
20. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, en alle vrouwen die fysiologisch in staat zijn om zwanger te worden (d.w.z. vrouwen die in staat zijn om kinderen te krijgen) TENZIJ ze bereid zijn om één of meer van de volgende betrouwbare anticonceptiemethoden te gebruiken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Advagraf®
Generieke naam:	Tacrolimus
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Envarsus®
Generieke naam:	Tacrolimus
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Prograf®
Generieke naam:	Tacrolimus
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-12-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Afgewezen

Datum: 05-04-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2014-004314-29-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02432833
CCMO	NL54295.041.15