

Multicenter gerandomiseerde open-label onderzoek van 24 maanden naar de veiligheid en werkzaamheid van everolimus (gedoseerd op geleide van de concentratie) plus een lage dosis van een calcineurineremmer in vergelijking met mycofenolaat plus een standaarddosis van een calcineurineremmer bij nieuwe niertransplantatiepatiënten (TRANSFORM studie, CRAD001A2433)

Gepubliceerd: 13-11-2013 Laatste bijgewerkt: 23-04-2024

Primair: beoordeling van het effect van everolimus plus verminderde blootstelling aan CNI in vergelijking met MPA plus standaardblootstelling aan CNI op het binaire samengestelde eindpunt van behandelde met biopsie bewezen acute afstoting of eGFR

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44739

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CRAD001A2433 - TRANSFORM

Aandoening

- Overige aandoening
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

afstoting na niertransplantatie

Aandoening

niertransplantatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: everolimus, niertransplantatie, TRANSFORM

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Met biopt bewezen acute afstoting, eGFR <50 ml/min/1.73m² 12 maanden na transplantatie.

Secundaire uitkomstmaten

Faalpercentage (behandelde met biopt bewezen acute afstoting, transplantaatverlies of dood) 12 maanden na transplantatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bij niertransplantatiepatiënten is chronische nefropathie van het transplantaat (interstitiële fibrose en tubulusatrofie) de belangrijkste oorzaak van het

falen van het transplantaat. Calcineurineremmers (CNI*s) zijn de hoeksteen van immunosuppressieve therapie hun effectiviteit bij het voorkomen van een acute afstoting. CNIs zijn echter nefrotoxisch, wat kan bijdragen tot nierfunctiestoornissen en daardoor tot verstoring van de prognose op de lange termijn.

Het is aangetoond dat een verbeterde overleving van het transplantaat samenhangt met het behoud van de nierfunctie in de eerste 5 jaar na transplantatie. Daarom wordt gezocht naar behandelopties die afdoende immunosuppressie om afstoting tegen te gaan combineert met het voorkomen van nefrotoxiciteit en verbetering van de prognose op de lange termijn..

Het de novo gebruik van everolimus in combinatie met minder CNI geeft de mogelijkheid om acute afstoting tegen te gaan en om de blootstelling aan CNI te verminderen zonder de werkzaamheid in gevaar te brengen. Dit zou bij kunnen dragen tot een betere prognose. Uit studies blijkt dat deze behandeling minstens zo effectief is als standaard behandelingschema*s op basis van een CNI (overleving van transplantaat en patiënt met enige verbetering van de nierfunctie).

De huidige studie bouwt voort op het bestaande bewijs en heeft tot doel om aan te tonen dat de novo everolimus, gedoseerd op geleide van de concentratie, in combinatie met zeer kleine doses CNI leidt tot een betere prognose voor het transplantaat in vergelijking met de standaardbehandeling van mycofenolzuur (MPA) en een standaarddosering CNI. Er wordt gebruik gemaakt van een nieuw eindpunt: de combinatie van nierfunctie en afstoting.

Doel van het onderzoek

Primair: beoordeling van het effect van everolimus plus verminderde blootstelling aan CNI in vergelijking met MPA plus standaardblootstelling aan CNI op het binaire samengestelde eindpunt van behandelde met biopsie bewezen acute afstoting of $eGFR < 50 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 12 maanden na transplantatie.

Belangrijkste secundair: beoordeling van everolimus plus verminderde blootstelling aan CNI in vergelijking met MPA plus standaardblootstelling aan CNI op basis van het faalpercentage (behandelde met biopsie bewezen acute afstoting, transplantaatverlies of dood) 12 maanden na transplantatie.

Beoordeling van het binaire samengestelde eindpunt (behandelde met biopsie bewezen acute afstoting of $eGFR < 50 \text{ mL/min/1.73m}^2$) in maand 12.

Een complete lijst met doelstellingen is te vinden op pagina 15-16 van het protocol.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde, open-label, fase IV studie.

Randomisatie (1:1) naar

* Everolimus plus lage dosis tacrolimus of ciclosporine

* Mycofenolzuur plus standaarddosis tacrolimus of ciclosporine.

Behandelduur ca. 2 jaar.

Ca. 2040 patiënten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met everolimus plus lage dosis tacrolimus of ciclosporine of behandeling met mycofenolzuur met standaarddosis tacrolimus of ciclosporine.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van studiemedicatie.

Belasting: Studieduur ca. 2 jaar. Ca. 13 bezoeken (1-2 uur).

Lichamelijk onderzoek jaarlijks.

Bloed- en urineonderzoek elk bezoek. Ca. 6 ml bloed per keer extra in vergelijking met de standaardbehandeling, totaal ca. 100 ml

Zwangerschapstest elk halfjaar.

Nierbiopsie indien medisch vereist.

Optionele onderzoeken: nierbiopsie (jaarlijks, NIET in NL), bloedonderzoek op antilichamen (jaarlijks, 5 ml bloed per keer).

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
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)

- * Mannen en vrouwen, * 18 jaar.
- * Gerandomiseerd binnen 24 uur na afloop van de transplantatie.
- * Koude ischamietijd <30 uur.
- * Primair (of secundair, indien 1e transplantaat niet verloren is door immunologische oorzaak) niertransplantaat van een overleden (met hartslag) donor, van een levende niet-verwante donor of van een levende verwante niet HLA-identieke of een niet-standaard criteria donor

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Ontvanger met meerdere transplantaten.
- * Hoog immunologisch risico op afstoting.
- * BMI >35.
- * Ernstige systemische infecties, nu of in de 2 weken voor randomisatie.
- * Systemische anticoagulatie die niet tijdelijk gestopt kan worden en die het doen van een nierbiopsie uitsluit.
- * Zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven.
- * Vrouwen die kinderen kunnen krijgen en geen veilige anticonceptiemethode gebruiken.

Onderzoekopzet

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:	18-03-2014
Aantal proefpersonen:	130
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 een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Prograft
Generieke naam:	tacrolimus
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	16-12-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	03-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO Datum:	14-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO Datum:	31-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO Datum:	06-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO Datum:	17-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-09-2017
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; NCT01950819
EudraCT	EUCTR2013-000322-66-NL
CCMO	NL46728.058.13