

Onderzoek bij patiënten met een niertransplantatie naar werking en bijwerkingen van Envarsus

Gepubliceerd: 18-06-2021 Laatste bijgewerkt: 08-02-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515542-16-02 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair doel: Het doel is om te evalueren of de LCPT-dosis kan worden verlaagd in vergelijking met tacrolimus-ER dosis en toch...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54135

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PURE

Aandoening

- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)
- Nieren en urinewegen therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

immuunsuppressie na niertransplantatie met CYP3A5* genotypering, voorkomen afstoten nier na transplantatie als er een afwijking in het CYP3A5 gen is

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Chiesi Pharmaceuticals B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CYP3A5*1, Envarsus, Niertransplantatie, Tacrolimus extended release

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De dosis in mg van Tacrolimus-LCPT (Envarsus) die nodig is om een toereikend niveau van de tacrolimus dalspiegels te bereiken in vergelijking met Tacrolimus-Extended-Release (Advagraf).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomsten zijn:

- pil last
- Variabiliteit in dalspiegels;
- Cmax en Tmax;
- C/D ratio;
- 24-uurs AUC niveau;
- Bijwerkingen;
- CYP3A5 genotypen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Niertransplantatie is in de meeste gevallen de beste behandel keuze voor patiënten met eindstadium chronische nierziekte. Een aanzienlijk nadeel van niertransplantatie is de behoefte aan immunosuppressiva, zolang het transplantaat functioneert. Tacrolimus is belangrijk als eerstelijns immunosuppressieve behandeling bij niertransplantaties. Bij verschillende etnische groeperingen komt polymorfisme voor in het CYP3A5 gen, het zogenoemde CYP3A5*1. Bij Afrikaans-Amerikaanse mensen is het voorkomen van de CYP3A5*1 gen variant hoog in vergelijking met mensen met een Europese achtergrond. Het

CYP3A5 gen is mede verantwoordelijk voor de afbraak van tacrolimus in het lichaam. Met het CYP3A5*1 is een hogere dosering tacrolimus nodig om een normale tacrolimus spiegel te bewerkstelligen.

De transplantatie populatie in het AUMC bestaat uit relatief veel patiënten met een Afrikaanse of Caribische achtergrond. Tot dusver moet de prevalentie van het CYP3A5*1-allel in deze populatie worden verduidelijkt.

Momenteel zijn er twee formuleringen tacrolimus met verlengde afgifte op de markt. Tacrolimus-Extended-Release (Advagraf) en tacrolimus LCPT (Envarsus). Beide formuleringen zijn bewezen effectief. Advagraf wordt momenteel routinematig als eerstelijns immunosuppressieve therapie gebruikt na transplantatie. Envarsus is zo ontwikkeld dat het beter geabsorbeerd wordt via het maag-darm kanaal. Bij patiënten die een hoge dosis Advagraf nodig hebben gekenmerkt door een C/D-ratio $<1,05 \text{ ng/ml} \times 1/\text{mg}$ is de biologische beschikbaarheid laag. Het gebruik van Envarsus kan de biologische beschikbaarheid met 30% verhogen. Daarnaast kan het gebruik van Envarsus resulteren in een lagere Cmax, minder variabiliteit van de dalspiegel, een sneller bereik van tacrolimus spiegels in de therapeutische range, een lagere pillenlast en minder bijwerkingen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515542-16-02 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair doel:

Het doel is om te evalueren of de LCPT-dosis kan worden verlaagd in vergelijking met tacrolimus-ER dosis en toch vergelijkbare tacrolimus spiegels in het therapeutische gebied te bereiken.

Secundaire doelen:

- Evalueren of het switch-design van de studie leidt tot een vermindering van de hoeveelheid pillen die ingenomen moeten worden;
- Evalueren of de wisseling van tacrolimus leidt tot minder bijwerkingen;
- Evalueren of de wisseling van tacrolimus leidt tot minder variatie in de dalspiegels
- Evalueren of de wisseling van tacrolimus leidt tot de verschillen in Cmax, Tmax and 24uur AUC spiegels.
- Evaluatie CYP3A5*1

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, open label, switch design studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er worden twee behandelarmen gebruikt in de studie: - Tacrolimus-Extende-Release (Advagraf); - Tacrolimus LCPT (Envarsus). Op dag 1 zullen deelnemers die Advagraf nemen overgezet op Envarsus in een ratio van 1:0.7 voor Advagraf ten opzicht van Envarsus. Envarsus wordt dan voor een periode van 3 weken genomen. Op dag 23 worden deelnemers weer overgezet op hun gebruikelijke dosis Advagraf. Aan het einde van de studie, op dag 46, hebben deelnemers de keuze om Advagraf te blijven gebruiken of weer overgezet te worden op Envarsus.

Inschatting van belasting en risico

Niertransplantatie is in de meeste gevallen de beste behandel keuze voor patiënten met eindstadium chronische nierziekte. Tacrolimus is belangrijk als eerstelijns immunosuppressieve behandeling bij niertransplantaties. Het CYP3A5 gen is mede verantwoordelijk voor de afbraak van tacrolimus in het lichaam. Bij verschillende etnische groeperingen. Bij verschillende etnische groeperingen komt polymorfisme voor in het CYP3A5 gen, leidend tot CYP3A5*1. Bij mensen met het CYP3A5*1 gen variantie is een hogere dosering tacrolimus nodig om een normale tacrolimus spiegel te bewerkstelligen.

In deze studie worden 2 geregistreerde immunosuppressieve middelen gebruikt nl. Tacrolimus-Extended-Release (Advagraf) en Tacrolimus LCPT (Envarsus). Het wordt verwacht dat mensen met de CYP3A5*1 gen variant een lagere dosering Envarsus nodig zijn in vergelijking met Advagraf om een goede medicijn spiegel te bewerkstelligen. Dit leidt tot een lagere pillast, minder bijwerkingen en lagere toxiciteit.

Bijwerkingen van tacrolimus kunnen zijn:

- maag en darmklachten zoals buikpijn, obstipatie, diarree, misselijkheid, braken
- dorst en veel plassen
- toename van trillen van handen
- bloedplassen
- pijn aan transplantaat nier

De risico's/belasting geassocieerd met de procedures:

- Bloed afnames: bloedafname kan enig ongemak, blauwe plekken, lichte infecties of bloedingen veroorzaken.

De volgende procedures worden uitgevoerd:

- Bloed afnames bij alle bezoeken;
- Sparen 24-uurs urine voor elk bezoek;
- Invullen vragenlijst alleen op het eerste bezoek.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
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)

- a. Patiënten in de leeftijd van 18 tot en met 70 jaar, met een stabiele nierfunctie.
- b. Patiënten bij wie de eerste transplantatie ten minste 6 maanden tot vijf jaar geleden is uitgevoerd, die niet zijn geïmmuniseerd ($PRA < 5\%$) met therapeutische tacrolimusconcentraties tussen 4-9 ng/l en een stabiele tacrolimus dosis gebruiken met Tacrolimus Extended Release voor tenminste een maand met een C/D-ratio $< 1,05 \text{ ng/ml} \times 1/\text{mg}$.
- c. Patiënten moeten een getekende toestemmingsverklaring geven.
- d. Patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten toestemmen om zeer effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- a. Patiënt kreeg of krijgt een behandeling voor acute afstoting vóór aanvang van de studie.
- b. Donor specifieke antilichaam positiviteit en patiënten die geïmmuniseerd zijn (PRA $\geq$ 5%).
- c. Chronische diarree.
- d. Gebruik van Use of phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, primidone, rifampin, caspofungin, erythromycin, clarithromycin, fluconazole, ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, fluoxetine, fluvoxamine, sertraline, venlafaxine, mirtazapine, paroxetine, diltiazem, verapamil, amiodarone.
- e. Disfunctie van de schildklier.
- f. Overmatig gebruik van cafeïne (meer dan 5 eenheden per dag).
- g. Overmatig gebruik van alcohol (meer dan 2 eenheden per dag).
- h. Zwangerschap.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	07-02-2022
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-06-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-08-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-07-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-08-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-08-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
Kamer G4-214
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
020 566 7389
mecamc@amsterdamumc.nl

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
CTIS	CTIS2024-515542-16-02
CTIS	CTIS2024-515542-16-03
EudraCT	EUCTR2020-001101-22-NL
CCMO	NL73399.018.20