

Een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek van deferasirox (Exjade®) bij patiënten met myelodysplastisch syndroom (laag/gemiddeld-1 risico) en ijzerstapeling door veelvuldige transfusies

Gepubliceerd: 25-02-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Het gebruik van ijzerchelatietherapie heeft beproefde voordelen op het gebied van morbiditeit en mortaliteit voor chronisch getransfuseerde thalassemiepatiënten met ijzerstapeling. Recente retrospectieve gegevens (Leitch 2007, Rose 2010, Sanz 2008)...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Hematologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38011

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TELESTO

Aandoening

- Hematologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

ijzerstapeling

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Deferasirox, ijzerstapeling, MDS, myelodysplastisch syndroom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Samengesteld primair eindpunt (gebeurtenisvrije overleving):

Tijd vanaf de datum van randomisatie tot de datum wanneer overlijden of een van de niet-fatale events zoals hieronder beschreven (gebeurtenisvrije overleving) heeft plaatsgevonden:

* Overlijden

* Niet-fataal event:

1. Echocardiografisch bewijs van verslechterende hartfunctie op basis van de volgende criteria:

ten minste > 15 % absolute afname in de linker ventrikel-ejectiefractie (LVEF) vanaf de screeningwaarde bij twee achtereenvolgende beoordelingen met een tussenperiode van ten minste twee weken OF LVEF beneden de institutionele richtlijnen voor normale waarden en ten minste > 10 % absolute afname vanaf de LVEF-waarde op twee achtereenvolgende beoordelingen met een tussenperiode van ten minste twee weken

2. Ziekenhuisopname voor congestieve hartinsufficiëntie die als volgt wordt gedefinieerd:

Nachtopname (oftewel een wijziging van kalenderdag) als gevolg van congestieve hartinsufficiëntie bevestigd door de aanwezigheid van het volgende:

a) Ten minste een van de volgende symptomen - Paroxysmale nachtelijke dyspneu, Orthopneu, Dyspneu bij inspanning

EN

b) Twee of meer van de volgende tekenen die consistent zijn met hartfalen:

Longoedeem op radiografie, Rhonchi, Vergroot hart op radiografie, Perifeer oedeem, S3 galloppritme, Hepatojugulaire reflux, Opgezette halsader, Snelle gewichtstoename, Verhoogd BNP (natriuretisch peptide uit de hersenen)

EN

c) Behandeling met intraveneuze diuretica, intraveneuze vasodilatoren, intraveneuze inotropen, mechanische vloeistofverwijdering (bijv. ultrafiltratie of dialyse) of plaatsing van een intra-aortische ballonpomp voor gecompromitteerde hemodynamiek. Aanvang van orale diuretica of intensifiëring (verdubbeling) van de diuretische onderhoudsdosis komen ook in aanmerking.

3. Verminderde leverfunctie gekenmerkt door:

ALT of AST > 2 maal de baselinewaarde en > 3.5 maal ULN

EN

Totale bilirubine > 2 mg/dL bij twee achtereenvolgende bezoeken

4. Levercirrose bevestigd door:

De aanwezigheid van ten minste één van de volgende symptomen/tekenen:

cirrose-gerelateerde ascites, spontane bacteriële peritonitis, hepatische

encefalopathie, variceale bloeding als gevolg van portale hypertensie

OF

Echografie van de buik (indien klinisch geïndiceerd)

OF

Leverbiopsie (indien klinisch geïndiceerd)

5. Progressie naar acute myeloïde leukemie (bevestigd met beenmergbiopsie)

Alle events die mogelijk aan de criteria voldoen van een van de onderdelen van het primaire samengestelde eindpunt worden gerapporteerd aan de EAC (Endpoint Adjudication Committee, Commissie voor de toewijzing van eindpunten) ter beoordeling.

Secundaire uitkomstmaten

Werkzaamheid:

- * Algehele overleving (belangrijkste secundaire doelstelling)
- * Percentage patiënten met hypothyroïdisme zoals beoordeeld door de jaarlijkse bepaling van TSH en vrij T4
- * Percentage patiënten met een verslechterend glucosemetabolisme vanaf de baseline zoals beoordeeld door de jaarlijkse orale glucosetolerantietest (OGTT)
- * De tijd tot hetzij de hematologische MDS-progressie gedefinieerd als een overgang naar een hogere MDS-risicogroep op basis van de IPSS-score, hetzij de progressie naar AML gedefinieerd als >20 % blasten in het beenmerg.
- * De hematologische functie uitgedrukt als frequentie/totale hoeveelheid bloedtransfusies
- * De tijd tot het eerste optreden van serumferritine > 2 maal de baselinewaarde

bij twee achtereenvolgende beoordelingen (ten minste twee weken uiteen)

* De tijd tot een toename van minimaal 10 % vanaf de baseline in de

einddiastolische interne diameter van de linker ventrikel (LVIDD) bij twee

achtereenvolgende beoordelingen die ten minste twee weken uiteen liggen

* De tijd tot een toename van minimaal 10 % vanaf de baseline in de interne

systolische diameter van de linker ventrikel (LVISD) bij twee achtereenvolgende

beoordelingen die ten minste twee weken uiteen liggen

Veiligheid:

* Het percentage patiënten met een significante nierdisfunctie gedefinieerd als

serumcreatinine * 2 maal ULN bij twee achtereenvolgende beoordelingen (minimaal

7 dagen uiteen)

* Het percentage patiënten met nieuw opgetreden ernstige (CTCAE-graad 4)

neutropenie of trombopenie

* Het percentage patiënten met zware gastro-intestinale bloeding

* De tijd tot het staken van het onderzoeksgeneesmiddel als gevolg van een

bijwerking of een laboratoriumafwijking

* De aanwezigheid van andere bijwerkingen en laboratoriumafwijkingen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Myelodysplastische syndromen (MDS) zijn aandoeningen van de klonale stamcel die worden gekenmerkt door een niet-effectieve hematopoëse in een of meer celafstammingen en kan zich mogelijk ontwikkelen tot acute myeloïde leukemie (AML). De behandelingsdoelstellingen voor patiënten met een laag-gem.-1

MDS-risico richten zich voornamelijk op het beheersen van cytopenieën. Hoewel specifieke therapieën en het gebruik van groeifactoren de transfusievereisten bij bepaalde patiënten kunnen verlichten, reageert 60-80 % van de patiënten niet en zijn er voor deze groep voortdurend bloedplaatjes- en rodebloedceltransfusies (RBC) nodig als gevolg van een gehinderde hematopoëse. Bij veel patiënten leidt dit tot chronische RBC-transfusietherapie en de ontwikkeling van secundaire ijzerstapeling (10). Leverdisfunctie, cirrose en endocrinopathieën zijn beschreven bij MDS-patiënten die meerdere transfusies hebben ondergaan (zelf bij een korte transfusieperiode), waarbij er zelfs lichte abnormaliteiten van de leverfunctie werden geassocieerd met uitgesproken hepatische ijzerstapeling en portale fibrose na biopsie (Schafer 1981, Jaeger 1992). Cardiale complicaties van ijzerstapeling die van secundair belang zijn ten opzichte van langdurige transfusietherapie zijn goed beschreven voor α -thalassemie major maar zijn nog niet goed beschreven voor de MDS-populatie. Ijzerchelatietherapie (ICT) kent een lange geschiedenis bij transfusie-afhankelijke patiënten met hemoglobinopathieën, voornamelijk met α -thalassemie major, met een aangetoonde verbetering in de orgaandisfunctie en overleving bij patiënten die de therapie goed naleven (Olivieri 1997). Het gebruik van deferoxamine (DFO) bij MDS-patiënten met ijzerstapeling leidt volgens verschillende rapporten tot een verbetering van de orgaandisfunctie (Jensen 2003, Schafer 1985) en zelfs van cytopenieën (Jensen 1996). Bij de toepassing van ICT is ook melding gemaakt van verbeteringen in het glucosemetabolisme bij patiënten met thalassemie major en ijzerstapeling (Farmaki 2006) en verminderde insulinevereisten bij MDS-patiënten (Schafer 1985). De slechte naleving door patiënten die wordt geassocieerd met de noodzaak van herhaaldelijke subcutane infusies, evenals de mogelijkheid van toegenomen blauwe plekken/bloedingen bij patiënten met trombopenie en/of bloedplaatjesdisfunctie leiden bij het gebruik van DFO echter tot significante problemen, met name bij oudere MDS-patiënten. Daarom bestaat er een behoefte aan een ijzerchelator die kan worden toegediend via de geschiktere orale route.

Ijzerstapeling kan een negatief effect op de overleving hebben bij MDS, iets wat met name relevant is voor patiënten met een laag risico. Een recente retrospectieve analyse van 467 MDS-patiënten heeft aangetoond dat hartfalen en levercirrose respectievelijk 51 % en 8 % van de niet-leukemische doodsoorzaken vertegenwoordigden (Malcovati 2005).

Bovendien werd secundaire ijzerstapeling, weerspiegeld door een serumferritineniveau van meer dan 1.000 ng/mL geassocieerd met een slechtere algehele overleving (AO). Recente ongecontroleerde studies suggereren een voordelig effect van ICT op de overleving bij MDS (Leitch 2007, Rose 2010, Sanz 2008). Leitch et al. rapporteerden de resultaten van een retrospectieve beoordeling van 178 MDS-patiënten (60% met laag/gem.-1 MDS).

Achttien patiënten ondergingen ICT gedurende een gemiddelde periode van 15 maanden. Bij laag/gem.-1 patiënten bedroeg de gemiddelde AO 40 maanden bij patiënten die geen ICT ondergingen, vergeleken met een gemiddelde AO die nog

niet was bereikt bij 160 maanden voor patiënten die ICT ondergingen. Daarnaast overleefde 80 % van de patiënten die ICT ondergingen tot 4 jaar vanaf de diagnose vergeleken met 44 % zonder ICT. In een niet-gerandomiseerd, prospectief, twee jaar durend vervolgonderzoek met 165 MDS-patiënten (59 % laag/gem.-1 risico) in een ambulante omgeving, rapporteerde Rose een mediane overleving vanaf diagnosetijdstip van 115 maanden bij patiënten die ICT ondergingen, vergeleken met 51 maanden bij patiënten die geen ICT ondergingen.

Sanz rapporteerde dat de ontwikkeling van ijzerstapeling en transfusie-afhankelijkheid sterk werd geassocieerd met het risico op AML-transformatie bij MDS. Deze onderzoeken omvatten patiënten met een uiteenlopende ijzeropname via transfusie, tijd sinds de diagnose van MDS en comorbiditeit.

Deferasirox (Exjade®) is in meer dan 90 landen goedgekeurd voor de behandeling van tranfusionale ijzerstapeling. De gegevens van 47 MDS-patiënten zijn opgenomen in het registratiedossier (Onderzoek C1CL670A0108). De werkzaamheid werd aangetoond op basis van veranderingen in het serumferritinegehalte en het ijzergehalte in de lever.

De relatie tussen serumferritineniveaus en klinische resultaten is goed beschreven bij patiënten met α -thalassemie (Cappellini 2006), maar is tot op vandaag niet goed beschreven in een prospectieve studie.

Doel van het onderzoek

Het gebruik van ijzerchelatietherapie heeft beproefde voordelen op het gebied van morbiditeit en mortaliteit voor chronisch getransfuseerde thalassemiepatiënten met ijzerstapeling. Recente retrospectieve gegevens (Leitch 2007, Rose 2010, Sanz 2008) suggereren dat de algehele overleving kan worden verbeterd bij volwassen patiënten met MDS die ijzerchelatietherapie ondergaan. Het doel van dit onderzoek is om bij MDS-patiënten met een laag/gem.-1 risico, behandeld volgens de standaardpraktijk, de klinische superioriteit van deferasirox ten opzichte van een placebo aan te tonen, terwijl relevante klinische parameters grondig worden gecontroleerd (hart- en leverfunctie en transformatie naar acute myeloïde leukemie (AML)) die mogelijk negatief worden beïnvloed door de complicaties van ijzerstapeling.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectief, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen met maximaal twee tussenanalyses voor werkzaamheid en veiligheid.

De rekruteringsperiode duurt volgens de planning 24 maanden. Patiënten krijgen deferasirox of een overeenkomstig placebo toegewezen (2:1 verhouding ten

voordele van deferasirox) door gestratificeerde randomisatie met behulp van een interactief voice response-systeem (IVRS) en strata gedefinieerd door IPSS (patiënten met een laag vs. gem.-1 MDS-risico) en geografische regio (Aziatische landen versus niet-Aziatische landen), aangezien de Aziatische bevolking een langere overleving heeft (Matsuda 2005).

Het einde van het onderzoek zal naar verwachting plaatsvinden 5 jaar na het eerste patiëntbezoek (FPFV) wanneer er 244 events voor het primaire samengestelde eindpunt zijn waargenomen.

De einde-onderzoeksbehandeling kan plaatsvinden als een patiënt voldoet aan een niet-fatale component van het primaire samengestelde eindpunt (bevestigd door de EAC). Op dat moment wordt de blinding van de individuele gerandomiseerde onderzoeksbehandeling van de betreffende patiënt opgeheven en wordt de behandeling beëindigd. De daaropvolgende ijzerchelatiebehandeling hangt af van de beslissing van de patiënt en de onderzoeker. De patiënt worden elke 6 maanden gevolgd in verband met zijn/haar ijzerchelatietherapie en algehele overleving zodra zijn/haar onderzoeksbehandeling wordt beëindigd.

Patiënten die de onderzoeksbehandeling beëindigen zonder dat er een event plaatsvindt (bijv. een bijwerking) zullen nog steeds op gespecificeerde tijdsintervallen worden geëvalueerd. Nadat een patiënt met de onderzoeksevaluaties stopt, wordt hij/zij minstens om de 6 maanden gevolgd in verband met de algehele overleving en de eventuele ijzerchelatietherapie die hij/zij tot aan het einde van het onderzoek ondergaat.

Het EAC moet controleren of aan de vooraf gespecificeerde eindpuntcriteria voor alle niet-fatale events is voldaan. De rol van het EAC houdt in dat het zorgt dat alle door de onderzoekslocaties gemelde events op uniforme wijze worden beoordeeld aan de hand van dezelfde criteria. Het EAC is geblindeerd voor de toewijzing van onderzoeksbehandelingen. Er worden tussenanalyses voor de veiligheid en werkzaamheid ingepland wanneer ongeveer 50 % en 75 % van het vereiste aantal events (244) is waargenomen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na de screeningperiode, krijgen gerandomiseerde patiënten deferasirox (ICL670, Exjade®) of de overeenkomstige placebo. Het volgende doseringsschema dient te worden gevolgd: > 10 mg/kg/dag (eenmaal per dag) gedurende 2 weken, gevolgd door 20 mg/kg/dag (eenmaal per dag) > Na 3 maanden behandeling bij een dosis van 20 mg/kg/dag kan de dosering worden aangepast met 5 of 10 mg/kg/dag tot maximaal 40 mg/kg/dag op basis van de serumferritine-respons

Inschatting van belasting en risico

Meedoen aan dit onderzoek vraagt vrij veel van de patiënt. De patiënt zal gedurende een periode van 5 jaar op regelmatige tijdstippen naar het ziekenhuis komen voor opvolging en tests. De meeste tests zouden ook gebeuren indien de patiënt niet deelnam aan de studie, al kan het tijdstip en aantal wel verschillen.

De studiemedicatie moet elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip 30 minuten vóór de maaltijd op een lege maag worden ingenomen.

De patiënt moet over een periode van maximaal 5 jaar éénmaal per maand (elke 4 weken) naar het onderzoekscentrum van de arts te komen. Elk bezoek zal ongeveer 1 uur of minder duren.

De onderzoeker voert een volledig lichamelijk onderzoek uit, en controleert gewicht en vitale functies. Er wordt ook een röntgenopname van de borstkas gemaakt, tenzij er één in de laatste 6 maanden is gemaakt en de resultaten daarvan beschikbaar zijn. Gedurende 3 weken na randomisatie komt de patiënt eenmaal per week naar de onderzoeker. De patiënt ondergaat een eenvoudige bloedtest die dient om de nieren te controleren; telkens wordt er ongeveer 8,5 ml bloed afgenomen. Na vier weken behandeling, komt de patiënt eenmaal per maand (ongeveer elke 4 weken) naar de onderzoeker. Tijdens de bezoeken zal de studiearts vragen stellen over de gezondheid en onderzoeken uitvoeren. Bij elk bezoek worden vitale functies en gewicht gecontroleerd. Bij elk bezoek wordt er ongeveer 17 ml bloed afgenomen en wordt er een urinemonster van 40 ml opgevangen. Elke 3 maanden ondergaat de patiënt een ECG en een echo om de hartfunctie te controleren. Eénmaal per jaar moet de patiënt een oogheelkundig onderzoek en gehoortests ondergaan.

Het kan zijn dat in de loop van de studie door bepaalde problemen met hart of lever, bijkomende tests moeten worden uitgevoerd. De onderzoeker beslist welke tests noodzakelijk zijn. Dat kan een röntgenopname van de borstkas, een beenmergonderzoek, een echografie van de buik, een leverbiopsie maar ook een extra bloedtest zijn.

Eventuele bloedafnames kunnen pijn doen of een lokale bloeditstorting veroorzaken. In zeldzame gevallen kan er bij een leverbiopsie sprake zijn van een bloeding in de lever, een inwendige bloeding, het aanprikken van de galblaas, een infectie, een abces of het aanprikken van een long. Het is ook mogelijk dat de bloeddrukmanchet ongemak of een kneuzing van de bovenarm veroorzaakt.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Lichtstrasse 35
Basel CH-4056
CH

Wetenschappelijk

Novartis

Lichtstrasse 35
Basel CH-4056
CH

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)

- * Mannelijke of vrouwelijke patiënten, * 18 jaar oud
- * Patiënten moeten tussen de 35 kg en 135 kg wegen
- * Patiënten met een laag of gemiddeld (gem.-1) risico of MDS, zoals bepaald door de IPSS-score. Dit moet worden bevestigd met een beenmergonderzoek binnen 6 maanden voorafgaand aan de toetreding tot het onderzoek en moet hematologisch stabiel zijn
- * Ferritine > 1000 mcg/L bij screening
- * Geschiedenis van transfusie van 15 tot 75 PRBC-eenheden
- * Naar verwachting een transfusie met ten minste 8 PRBC-eenheden per jaar tijdens de studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Meer dan 6 maanden cumulatieve ijzerchelatietherapie (zoals dagelijks gebruik van deferasirox (Exjade®) of deferiprone of 5 maal per week deferoxamine)
- * Intermitterende deferoxamine doses in combinatie met bloedtransfusies zijn niet uitgesloten, ongeacht de duur van een dergelijke behandeling
- * Meer dan 3 jaar sinds de patiënt begon met het ontvangen van reguliere transfusies (2 eenheden per 8 weken of 4 eenheden ontvangen in een periode van 3 maanden)
- * Creatinineklaring < 40 mL/min.
- * Serumcreatinine > 1.5 x ULN bij screening
- * Serumcreatinine wordt gemeten tijdens screeningbezoek 1 en screeningbezoek 2 en de gemiddelde waarde zal gebruikt worden voor de inclusiecriteria.
- * Significante proteïnurie zoals geïndiceerd door een proteïne/creatinineverhouding in de urine van > 0,5 mg/mg in een monster van niet-eerstestraalsurine bij Bezoek 1 of*Bezoek 2 (of als alternatief in twee of drie monsters verkrijgen voor screening)
- * ECOG-prestatiestatus > 2
- * Linker ventrikel ejectiefractie <50% door echocardiografie volgens de centrale lezing beoordeling.
- * Een geschiedenis van ziekenhuisopname voor congestieve hartinsufficiëntie
- * Systemische aandoeningen die de onderzoeksbehandeling kunnen tegenhouden (bijv. ongecontroleerde hypertensie, cardiovasculair, renaal, hepatisch, metabolisch, enz.)
- * Klinisch bewijs of laboratoriumbewijs voor actieve hepatitis B of hepatitis C (HBsAg in de afwezigheid van HBsAb OF HCV Ab positief met HCV RNA)
- * Geschiedenis van hiv-positief testresultaat (ELISA of Western blot)
- * Behandeling met systemisch onderzoeksgeneesmiddel binnen 4 weken of topisch onderzoeksgeneesmiddel binnen 7 dagen na de start van het onderzoek
- * ALT of AST > 3,5 x ULN bij screening
- * Totale bilirubine > 1,5 ULN bij screening
- * Diagnose van levercirrose (reeds gestelde diagnose of diagnose door leverbiopsie of centrale lezing van echografie)
- * Patiënten die deelnemen aan een ander klinisch onderzoek anders dan een observationeel registeronderzoek
- * Patiënten met een geschiedenis van een ander kwaadaardig weefsel binnen de afgelopen vijf jaar, met uitzondering van lokaal basaalcelcarcinoom of cervicaal carcinoom in situ of volledig gereseceerd colon poliepen carcinoom in situ.
- * Een geschiedenis van niet-opvolging van medische behandelingsschema's, of patiënten die wordt beschouwd als potentieel onbetrouwbaar en/of niet coöperatief
- * De aanwezigheid van een chirurgische of medische conditie die de absorptie, distributie, het metabolisme of de excretie van het onderzoeksgeneesmiddel significant kan veranderen
- * Zwangere patiënten, patiënten die van plan zijn zwanger te raken, of patiënten die borstvoeding geven
- * Een geschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik binnen 12 maanden voorafgaand aan de aanmelding

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Exjade
Generieke naam:	Deferasirox
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-06-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	11-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2009-012418-38-NL
CCMO	NL35105.029.11