

Een prospectief, niet-gecontroleerd veiligheidsonderzoek met intraveneus ijzerisomaltoside 1000 (Monofer ®) toegediend in een hogedosisregime aan personen met een inflammatoire darmziekte (PROMISE).

Gepubliceerd: 09-07-2013 Laatst bijgewerkt: 22-04-2024

Hoofddoel van de studie is evaluatie van de veiligheid van een hoog ijzer doserings regime (IV) van ijzer isomaltoside 1000 in proefpersonen met IDA door IBD. Neven doelen zijn: · evaluatie van de effectiviteit van een hoog ijzer doserings regime (IV)...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38924

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

P-Monofer-IBD-02

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Inflammatoire darmziekten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pharmacosmos A/S

Overige ondersteuning: Pharmacosmos A/S

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ijzertekort, Inflammatoire darmziekten, Monofer, PROMISE

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van de studie is de aard en aantal (frequentie) van bijwerkingen.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire veiligheidseindpunten zijn:

1. Aantal ongewenste voorvallen waarvoor speciale interesse bestaat zoals overgevoeligheidsreacties of verlaagde bloeddruk in tijdsrelatie tot de toediening.
2. Verandering in totaal bloedbeeld (s-natrium, s-kalium, s-calcium, s-fosfaat, s-ureum, s-creatinine, s-albumine, s-bilirubine, ASAT, and ALAT van aanvang studie tot week 1, 4, 8 in behandelingsgroep A en B en tot week 9, 12, 16 in behandelingsgroep B
3. Verandering in vitale functies (hartslag en bloeddruk) van aanvang studie tot week 1, 4, 8 in behandelingsgroep A en B en tot week 9, 12, 16 in behandelingsgroep B
4. Verandering in ECG van aanvang studie tot week 8 in behandelingsgroep A en tot week 16 in behandelingsgroep B
5. Verandering in gewicht van aanvang studie tot week 8 in behandelingsgroep A

en tot week 16 in behandelingsgroep B

6. Verandering in fysieke conditie van screening voor de studie tot week 8 in behandelingsgroep A en tot week 16 in behandelingsgroep B

Secundaire effectiviteitseindpunten zijn:

1. Aantal proefpersonen die de Hb doelstelling (≥ 13 g/dL bij mannen en ≥ 12 g/dL bij vrouwen) halen in week 1, 4, 8 in behandelingsgroep A en B of in week 9, 12, 16 in behandelingsgroep B

2. Aantal proefpersonen met toename in HB gehalte ≥ 2.0 g/dL van aanvang studie tot week 8 in behandelingsgroep A en B of tot week 16 in behandelingsgroep B

3. Aantal proefpersonen met toename in HB gehalte ≥ 1.0 g/dL van aanvang studie tot week 8 in behandelingsgroep A en B of tot week 16 in behandelingsgroep B

4. Tijd tot toename in HB gehalte tot ≥ 1.0 g/dL or ≥ 2.0 g/dL

5. Verandering in HB gehalte van aanvang studie tot week 1, 4, 8 in behandelingsgroep A en B en tot week 9, 12, 16 in behandelingsgroep B

6. Verandering in concentratie van s-ijzer, s-ferritine, transferrin, TfS, reticulocytes, 'reticulocyte haemo-globin content' (CHr), en 'soluble transferrin receptor' (sTfR) van aanvang studie tot week 1, 4, 8 in behandelingsgroep A en B en tot week 9, 12, 16 in behandelingsgroep B

7. Verandering in QoL(kwaliteit van leven) score ('Short-form Health Survey 12' Versie 2 (SF-12 V2) en 'Multidimensional Fatigue Inventory 20 (MFI-20) vragenlijsten) van aanvang studie tot week 8 in behandelingsgroep A en B of tot week 16 in behandelingsgroep B

8. Verandering in proefpersoon gerelateerd arbeidsverzuim ('Work Productivity

and Activity Impairment' (WPAI) vragenlijst) van aanvang studie tot week 8 in behandelingsgroep A en B of tot week 16 in behandelingsgroep B

9. Proefpersoon gerelateerde reistijd en kostenbereidheid 'Willingness To Pay' (WTP vragenlijst) onderzoek in week 8

10. Benodigde gezondheidszorgtijd voor toediening ('Health care related time utilization for treatment administration') bij aanvang onderzoek in behandelingsgroep A en B

Exploratieve eindpunten:

1. Verandering in ontstekingsparameters (C-reactive Protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6), Tumour Necrosis Factor α (TNF- α), en Hepcidin) van aanvang studie tot week 1, 4, 8 in behandelingsgroep A en B en tot week 9, 12, 16 in behandelingsgroep B
2. Verandering in calprotectine (in faeces) van aanvang studie tot week 4 en 8 in behandelingsgroep A en B en tot week 16 in behandelingsgroep B
3. Verandering in FGF23 van aanvang studie tot week 1, 4, 8 in behandelingsgroep A en B en tot week 9, 12, 16 in behandelingsgroep B

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Anemie in IBD (inflammatoire darmziekte) is een van de meest voorkomende systemische complicaties van IBD. Anemie wordt vaak niet juist behandeld ondanks de impact hiervan op de kwaliteit van leven van de patient; in Scandinavie heeft ongeveer 20% van de IBD patienten anemie. De meest belangrijke soorten anemie in IBD zijn ijzertekort anemie (IDA) en anemie van chronische ziekten (ACD). Vaak overlappen deze twee soorten elkaar en is het

moeilijk ze te onderscheiden. Het ijzertekort wordt veroorzaakt door chronische bloedverlies, ondervoeding en ontstekingen. Behandeling voor IDA bestaat uit behandeling van de onderliggende oorzaak en herstel van het normale Hb gehalte en ijzervoorraad. Veel IBD patiënten verdragen echter geen orale toediening van ijzer en opname van orale ingenomen ijzer wordt ernstig bemoeilijkt in patiënten met actieve ziekte door de ontstekingen (met blokkade van hepcidine van de ijzer opname in darmcellen), hetgeen erop wijst dat orale toediening van ijzer geen effect heeft. In een internationale richtlijn over de diagnose en behandeling van anemie en ijzertekort in IBD, wordt beweerd dat, ondanks dat er een aantal patiënten reageren op orale toediening van ijzer, intraveneuze toediening effectiever en beter verdraagbaar lijkt.

Volledige aanvulling van ijzer, benodigd in IBD bedraagt vaak meer dan 1000 mg. Wanneer de volledige aanvulling van ijzer tijdens 1 bezoek zou kunnen plaatsvinden zou dit voor de patient optimaal gemak en voor de maatschappij een reductie in farmaco-economische kosten kunnen betekenen.

Het is hierom dat een product met een mogelijke hoge enkele dosering gewenst is.

Doel van het onderzoek

Hoofddoel van de studie is evaluatie van de veiligheid van een hoog ijzer doserings regime (IV) van ijzer isomaltoside 1000 in proefpersonen met IDA door IBD.

Nevendoelen zij:

- evaluatie van de effectiviteit van een hoog ijzer doserings regime (IV) van ijzer isomaltoside1000
- evaluatie van de kwaliteit van leven en farmaco-economische parameters van een hoog ijzer doserings regime (IV) van ijzer isomaltoside1000

Tenslotte zal het effect van ijzer isomaltoside 1000 op activiteit van de ziekte (IBD) en de fibroblasten groei factor 23 (FGF23) worden geevalueerd. Deze analyses hebben echter een exploratief karakter.

Onderzoeksopzet

De studiebetreft een prospectieve, zonder controle groep, open-label, multicentrum, pilot veiligheidsstudie naar ijzer isomaltoside 1000 (Monofer®) toegediend in proefpersonen met anemie en IBD. Gebaseerd op het Hb gehalte worden de proefpersonen in twee behandelingsgroepen ingedeeld: A en B. Afhankelijk van het lichaamsgewicht zal behandelingsgroep A een totale dosis van 1500 mg of 2000 mg ijzer isomaltoside 1000 (IV) ontvangen, waarbij de 1500 mg wordt toegediend in een enkele IV toediening en 2000 mg in totaal twee toedieningen. Behandelingsgroep B zal in twee IV toedieningen, een totale dosis ontvangen van 2500 mg of 3000 mg ijzer isomaltoside 1000.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Afhankelijk van het lichaamsgewicht zal behandelingsgroep A een totale dosis van 1500 mg of 2000 mg ijzer isomaltoside 1000 (IV) ontvangen, waarbij de 1500 mg wordt toegediend in een enkele IV toediening en 2000 mg in totaal twee toedieningen. Behandelingsgroep B zal in twee IV toedieningen, een totale dosis ontvangen van 2500 mg of 3000 mg ijzer isomaltoside 1000.

Inschatting van belasting en risico

Belasting en Risico:

Het geneesmiddel wordt direct in een bloedvat toegediend en de toediening kan, net als bij elk geneesmiddel dat in een bloedvat wordt ingespoten, met risico's en bijwerkingen gepaard gaan. Bij parenterale ijzerpreparaten (toediening via infuus) kunnen acute, ernstige overgevoeligheidsreacties (anafylactische reacties) optreden, ook al komt dit niet vaak voor. Van de 600 injecties met Monofer® die in een eerder onderzoek werden toegediend, heeft er geen geleid tot anafylactische reacties met overlijden als gevolg. De toediening wordt onmiddellijk gestaakt als er tekenen van anafylactische reacties worden waargenomen en het personeel heeft behandelingsmiddelen binnen handbereik, mocht een dergelijke reactie zich voordoen.

Er kunnen ook minder ernstige overgevoeligheidsreacties optreden, maar ook deze zijn niet gebruikelijk. Daarbij kan het gaan om netelroos, huiduitslag, jeuk, misselijkheid en beven. Om uw veiligheid verder te vergroten, worden uw bloeddruk en pols doorlopend gemeten en geobserveerd, zowel tijdens als na de toediening van het geneesmiddel.

Er kunnen vertraagde reacties optreden. Deze worden gekenmerkt door gewrichts- en spierpijn en eventueel koorts. De reacties kunnen zich binnen enkele uren tot vier dagen na toediening voordoen. De symptomen houden gewoonlijk twee tot vier dagen aan en nemen daarna spontaan af, of na gebruik van lichte pijnstillende middelen. Verslechtering van gewrichtspijn bij reumatoïde artritis kan optreden. Er kunnen lokale reacties optreden in de vorm van gevoeligheid en een ontstekingsstoestand op en bij de infusieplaats.

Het niveau van het risico en de omvang van de bijwerkingen van het geneesmiddel Monofer® variëren van deelnemer tot deelnemer en zijn hieronder beschreven.

Soms voorkomende bijwerkingen: wazig zien, gevoelloosheid, ademnood, misselijkheid, braken, buikpijn, verstopping, roodheid, jeuk, huiduitslag, opvliegingen, koorts, gebrekkige of verkeerde stemvorming (dysfonie) en krampen.

Zelden voorkomende bijwerkingen: hartritmestoornissen, snelle pols, bewustzijnsverlies, spasmen, duizeligheid, vermoeidheid, rusteloosheid, beven, veranderde mentale status, pijn op de borst, lage bloeddruk, spierpijn, gewrichtspijn, zwelling rond de ogen, transpireren en diarree.

Zeer zeldzame bijwerkingen: hartkloppingen, vernietiging van rode bloedlichaampjes, (hemolyse), hoofdpijn, veranderd gevoel bij aanraking, voorbijgaande doofheid en hoge bloeddruk.

Het feit dat er bij elk bezoek (5-8) een bloedmonster wordt genomen, kan als een ander ongemak worden genoemd. Bloed afnemen kan gepaard gaan met onbehagen in de vorm van pijn en een branderig gevoel op de prikplaats en risico van

infectie en bloedophoping.

Er wordt in dit onderzoek geen dagboek bijgehouden, wel wordt de patient gevraagd 5 verschillende soorten vragenlijsten in te vullen tijdens enkele van de bezoeken; 3 van deze vragenlijsten worden elk 2 of 3 keer ingevuld.

Contactpersonen

Publiek

Pharmacosmos A/S

Rorvangsvej 30
Holbaek DK-4300
DK

Wetenschappelijk

Pharmacosmos A/S

Rorvangsvej 30
Holbaek DK-4300
DK

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. Patiënten met leeftijd ≥ 18 jaar
2. Patiënten gediagnosticeerd met IBD in remissie of actieve toestand
3. Hb < 12 g/dL voor vrouwen en Hb < 13 g/dL voor mannen
4. Patiënten met een CRP boven de normale bovengrens moeten een ferritine waarde hebben onder $100 \mu\text{g/L}$, waarbij patiënten met een CRP lager of gelijk aan de normale bovengrens moeten een ferritine waarde hebben onder $30 \mu\text{g/L}$
5. Toestemming geven om deel te nemen door het tekenen van het toestemmingsformulier

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënt die volgens de beoordeling van de arts een operatie voor de ziekte van Crohn of colitus ulcerosa in de komende 2 maanden nodig heeft
2. Anemie grotendeels veroorzaakt door factoren anders dan ijzer deficiëntie anemie
3. Ijzeropstapeling of verstoring in het gebruik van ijzer (bijv. hematochromatose en hemosiderose)
4. Bekende hypersensitiviteit voor één van de hulpstoffen van ijzer isomaltoside 1000
5. Geschiedenis van meerdere allergiën
6. Gedecompenseerde levercirrose of actieve virale hepatitis (gedefinieerd als Alanine Aminotransferase (ALAT) > 3 keer boven de normale bovengrens)
7. Acute en/ of chronische infecties
8. Lichaamsgewicht < 50 kg
9. Reumatoïde artritis met symptomen of tekenen van actieve gewrichtsontsteking
10. Zwangerschap en borstvoeding. Om zwangerschap te voorkomen moeten vrouwen postmenopausaal, operatief gesteriliseerd, of één van de volgende anticonceptiemiddelen, gedurende de hele studieperiode en 5 dagen nadat de studie is beëindigd, gebruiken (dat is 5 maal plasma biologische halfwaardetijd van het studiegeneesmiddel): intra-uterine hulpmiddelen en hormonale anticonceptiemiddelen (anticonceptiepillen, subdermale implantaten, transdermale pleisters, hormonale vaginale hulpmiddelen of injecties met verlengde werking)
11. Bloedtransfusie in de afgelopen 12 weken
12. Patiënten met een geschiedenis van astma, allergische eczeem of een andere atopische allergie
13. Geplande electieve operatie tijdens de studie
14. Onbehandelde vitamine B12 of foliumzuurtekort, gedefinieerd als waarden beneden de onderste referentiewaarde
15. Deelname in een andere klinische studie binnen 3 maanden voor de screening
16. IV ijzer behandeling binnen 8 weken voor de screening
17. Orale ijzerbehandeling binnen 1 week voor de screening
18. ESA behandeling binnen 8 weken voor de screening
19. Een andere medische aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, ertoe kan leiden dat de patiënt niet geschikt is voor de voltooiing van de studie of die de patiënt bloostelt aan een potentieel risico door deelname aan de studie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 28-02-2014

Aantal proefpersonen: 15

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Monofer ®

Generieke naam: 100 mg/ml ijzer(III)isomaltoside-1000

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-07-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-09-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2011-003121-94-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01599702
CCMO	NL45165.078.13