

Een bevestigende, prospectieve, open label, éénarmige, lezergeblindeerde, multicentrische fase 3 studie om de diagnostische nauwkeurigheid van Ferumoxtran-10-versterkte magnetische resonantie beeldvorming (MRI) en onverbeterde MRI in verwijzing naar histopathologie te beoordelen in nieuw gediagnosticeerde patiënten met prostaatkanker (PCA), gepland voor een radicale prostatectomie (RP) met uitgebreide bekken lymfeklierdissectie (ePLND)

Gepubliceerd: 14-07-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Primaire doelen: 1. Bevestigen van superioriteit van Ferumoxtran-versterkte MRI ten opzicht van onversterkte MRI gevoeligheid om metastasen in bekken lymfeklieren van normale grootte te detecteren, gebruikmakend van histopathologie na...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52732

Bron

Verkorte titel

Prostaprogess

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

Prostaatkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Saving Patients' Lives Medical B.V. (SPL Medical)

Overige ondersteuning: SPL Medical

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Diagnostisch, ePLND (uitgebreide bekken lymfeklier dissectie), Ferumoxtran-10-verbeterde MRI, Prostaatkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De co-primaire eindpunten voor deze studie zullen de geobserveerde gevoeligheid en geobserveerde specificiteit van de Ferumoxtran-versterkte MRI in vergelijking met de onversterkte baseline MRI zijn bij het beoordelen van de nodale status (metastatisch/niet metastatisch) van de patiënt rekeninghoudend met de lymfeklieren die voor lymfadenectomie beschouwd worden. Specificiteit en gevoeligheid van Ferrotran verbeterde en onverbeterde MRI zal bekomen worden door vergelijking van elke methode met de histopathologische resultaten, en niet door directe vergelijking van de MRI methodes met elkaar.

De patiënt zal als metastatisch (patiëntpositief) beschouwd worden als ten minste één lymfeklier gediagnosticeerd wordt als metastatisch volgens de histopathologie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

Secundaire werkzaamheidseindpunten:

a) Het aantal en de regio's van lymfkliermetastasen aanwezig in de follow-up MRI in vergelijking met pre-chirurgische MRI (niet versterkt en Ferrotran®-versterkt).

b) Patiënten met extra dissectie van lymfeklieren buiten de gedefinieerde 8 bekkenregio's als gevolg van de opname van Ferrotran®, d.w.z. pre-sacrale, peri-rectale, para-aorta, die niet de standaard zijn van ePLND.

De secundaire werkzaamheidseindpunten worden beoordeeld op basis van de secundaire werkzaamheidsvariabelen zoals hieronder beschreven.

Eindpunt voor patiëntenbeheer

Impact van door Ferrotran® verbeterde MRI op patiëntbeheer

Eindpunten voor veiligheid en verdraagzaamheid

Frequentie van voorkomen en ernst van abnormale bevindingen bij veiligheidsonderzoeken (lichamelijk onderzoek, vitale functies, 12-lead ECG, klinisch laboratorium, AE's, gelijktijdige medicatie) na een enkele langzame infusie met Ferrotran®.

De beoordeling van eindpunten voor veiligheid en verdraagbaarheid zal worden

gebaseerd op secundaire veiligheids- en verdraagbaarheidsvariabelen zoals hieronder beschreven.

Verkennde eindpunten:

Kwalitatieve beoordeling van:

- zichtbaarheid van vaten
- beeldkwaliteit

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De behandelingsstrategie bij de meeste kankergevallen is afhankelijk van het stadium waarin de kanker zich bevindt volgens de TNM (tumor-lymfeklier-metastasering) classificatie. Sterfte door kanker zou teruggedrongen kunnen worden door aangepaste preventie, betere en eerdere diagnose en therapeutische vooruitgang veroorzaakt door een beter hulpmiddel. De detectie van lymfeklier metastasen is zeer belangrijk voor het correct inschatten van de prognose en geplande therapie in patiënten met bekkenkankers. Computertomografie (CT) en magnetische resonantie beeldvorming (MRI) worden gebruikt om lymfeklieren te identificeren, maar de diagnose is dan gebaseerd op criteria van grootte en vorm van de klieren en deze zijn niet specifiek genoeg om onderscheid te maken tussen metastatische en niet-metastatische lymfeklieren. Vooral lymfeklieren van normale grootte met metastatische betrokkenheid worden vaak niet gedetecteerd en vergrote inflammatoire lymfeklieren kunnen niet onderscheiden worden van metastatische klieren (Ferrucci et al., 1990). Het gebruik van ultraklein superparamagnetisch ijzeroxide (USPIO) zoals Ferumoxtran-10 (Ferrotran, voordien Sinerem of Combidex) als contrastmiddel voor MRI zou de diagnose kunnen verbeteren. Momenteel is lymfeklier metastatische betrokkenheid één van de meest belangrijke parameters voor de prognose en één van de indicatoren in de keuze tussen de verschillende behandelingen, d.w.z., chirurgie, chemotherapie of radiotherapie. Ferrotran-versterkte MRI kan een niet-invasieve en niet-bestralende beeldvormingsgereedschap zijn voor accurate N-stadiëring zelfs in het geval van lymfeklieren van normale grootte die micrometastases dragen, in een enkel MR onderzoek welke de evaluatie van de verspreiding van de primaire tumor kan vervolledigen bij bekkenkankerpatiënten.

Voor prostaatkankerpatiënten is de bepaling van de mate waarin de tumor uitgezaaid is in de lymfeklieren belangrijke informatie, welke niet voldoende beantwoord kan worden door de huidige beeldvormingstechnologie.

De klinische studies uitgevoerd met Ferumoxtran-10 toonden duidelijk aan dat Ferumoxtran-10-versterkte MRI een hogere diagnostische prestatie biedt dan de conventionele MRI, en gevoelig en specifiek is voor de detectie van lymfekliermetastases (Wu et al., 2011).

Tevens toont deze techniek een betere gevoeligheid dan eender welke andere beschikbare niet-chirurgische techniek. Ferumoxtran-10 versterkte MRI biedt ook een zeer hoge negatieve voorspellende waarde voor de lymfeklieren zowel in het chirurgische gebied van de lymphadenectomie als buiten dit gebied.

Dus Ferumoxtran-10-versterkte MRI wordt verwacht de prostaatkanker N-stadiëring te verbeteren en hoge gevoeligheid en specificiteit te bieden die niet bereikte wordt met de conventionele MRI (enkel meting van kliergrootte van de lymfatische ketens die de prostaatklier draineren).

Deze centrale studie is ontworpen om een handelsvergunning te verkrijgen voor Ferumoxtran-10, rekening houdend met de gebreken in ontwerp en evaluatie van MRI-scans van de voormalige fase 3-studie (ALS 44-003-A) die door Guerbet uit de marketingapplicatie werd verwijderd

in 2007. De vorige studie kon geen consequent en statistisch significant voordeel in gevoeligheid en niet-inferioriteit met betrekking tot de specificiteit demonstreren door de inconsequente resultaten tussen lezers van de MRI scans.

Saving Patients' Lives Medical B.V. heeft besloten om een **nieuwe aanvraag voor een handelsvergunning te doen op basis van een nieuw en beter ontworpen fase 3-onderzoek, met behulp van up-to-date apparatuur.

Rekening houdend zowel met de eerdere aanbevelingen van het wetenschappelijk advies van EMEA als met het recente wetenschappelijke advies van BfArM van 12 april 2018, heeft Saving Patients' Lives Medical B.V. de geplande centrale fase 3 studie SPL-01-001 zorgvuldig ontworpen en gelooft dat met de volledig geblindeerde en gecentraliseerde lezing van de MR beelden, de studie de diagnostische prestaties van Ferumoxtran-10 kan bewijzen binnen de context van een nieuwe aanvraag voor een handelsvergunning.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen:

1. Bevestigen van superioriteit van Ferrotran-versterkte MRI ten opzicht van onversterkte MRI gevoeligheid om metastasen in bekken lymfeklieren van normale grootte te detecteren, gebruikmakend van histopathologie na lymfeklierdissectie als gevestigde referentiemethode (gouden standaard).
2. Bevestigen van non-inferioriteit van Ferrotran-versterkte MRI in vergelijking met onversterkte MRI in specificiteit met een marge van 15% gebruikmakend van histopathologie na lymfeklierdissectie als gevestigde referentiemethode (gouden standaard).

Secundaire doelen:

1. Bevestigen van non-inferioriteit van Ferrotran-versterkte MRI in vergelijking met onversterkte MRI in gevoeligheid met een marge van 15% om bekken lymfeklier metastasen te detecteren, gebruikmakend van histopathologie na lymfeklierdissectie als gevestigde referentiemethode.
2. Evalueren van het aantal en de plaatsen (bruto- en subregio's) van getroffen lymfeklieren verwijderd en niet verwijderd door ePLND bij vergelijking van de onversterkte MRI tijdens opvolging met de MRIs van voor de operatie (onversterkte en Ferrotran-versterkte).
3. Beoordelen van de klinische veiligheid en verdraagzaamheid van een enkele langzame Ferrotran infusie.
4. Beoordelen van de impact van de Ferrotran-versterkte MRI op het patiëntbeheersplan.

Onderzoeksopzet

Dit zal een bevestigende, prospectieve, open-label, eenarmige, lezer geblindeerde, multicentrische fase 3 studie zijn.

Voor een individuele patiënt zal de totale duur van de studie, inclusief de screening periode, 9 tot 18 weken bedragen. De studie in zijn geheel zal 1.5 tot 2 jaar duren, afhankelijk van de rekrutering.

Screening

Geïnformeerde toestemming moet bekomen zijn alvorens enige screening gerelateerde procedure uitgevoerd zal worden.

Patiënten zullen gescreend worden voor toelating voor de studie van Dag -28 tot en met 1 dag voor de behandeling met Ferrotran (Dag -1).

Toelatingscriteria bevatten de aanwezigheid van histologisch bevestigde diagnose, tumor stadiëring en PSA beoordeling als onderdeel van de zorgstandaard.

Na ondertekening van de geïnformeerde toestemming ondergaan patiënten de volgende screening onderzoeken en procedures:

- Nakijken van inclusie/exclusie criteria (incl. informatie over histologisch bevestigde diagnose, tumor stadiëring en PSA niveau genomen van zorgstandaard onderzoeken, voltooid Briganti nomogram)
- Demografie en medische geschiedenis (incl. gelijktijdige condities en medicatie)
- Fysisch onderzoek
- Vitale functies
- 12-lead ECG
- Veiligheids laboratorium (hematologie, biochemie en urine analyse)
- Gelijktijdige medicatie (tot 4 weken voor Dag 0)
- Baseline bevindingen
- Onversterkte/oorspronkelijke MRI van de bekken lymfeklieren zullen dienen als Baseline MRI scan, tenzij beschikbaar van eerdere work-up (in elke geval niet langer dan 28 dagen voor de behandeling uitgevoerd en in overeenstemming met de parameters uiteengezet in de beeldvormingshandleiding).
- Definitie van klinische patiëntbeheer- of behandelingsplan door een vooraf

gedefinieerde vragenlijst in te vullen, gebaseerd op alle beschikbare klinische informatie (behalve Ferrotran-versterkte MRI)

Behandeling (Dag 0)

Op Dag 0 zal de toelating worden bevestigd aan de hand van de screening resultaten.

Pre-dosis

Uitgevoerde onderzoeken op Dag 0 pre-dosis:

- Fysisch onderzoek
- Vitale functies
- Gelijktijdige medicatie
- Baseline bevindingen
- Gewicht voor de berekening van de Ferrotran dosis

Baseline resultaten zijn bevindingen van fysiek onderzoek en vitale functies waargenomen op Dag 0 pre-dosis. Baseline resultaten voor 12-lead ECG en veiligheidslaboratorium parameters worden van de screening onderzoeken genomen.

Toediening van studiemedicatie (tijdstip 0):

Een dosis van Ferrotran aangepast aan het gewicht zal traag intraveneus toegediend worden over ongeveer 30 minuten aan een infusiesnelheid van max. 4mL/min.

De oplossing moet binnen 24 uur na verdunning toegediend worden.

Patiënten moeten van dichtbij gemonitord worden door studiepersoneel vanaf 60 minuten voor de start van de infusie voor zowel allergische of infusiegerelateerde reacties als elke andere AE.

In geval van AE moet de infusie onmiddellijk stopgezet worden en moet gepaste actie genomen worden. Bij enkel milde AEs (bv. rugpijn, blozen) kan de infusie verdergezet worden aan een lagere snelheid na oplossing van de symptomen.

Tijdstip 4 uur (+/-15 minuten) na het einde van de infusie:

Na 4 uur na het einde van de Ferrotran infusie, maar voor ontslag, zullen volgende worden beoordeeld:

- vitale functies
- veiligheidslaboratorium (hematologie, biochemie en urine analyse)
- 12-lead ECG
- gelijktijdige medicatie
- bijwerkingen

Beeldvorming op Dag 1 (24 tot 26 uur na het einde van de infusie):

- Ferrotran-versterkte bekken MRI (enkel zoekvolgorde, geen karakterisatie van lymfeklieren)
- bijwerkingen
- gelijktijdige medicatie

Veiligheidsopvolging (Dag 7 en/of 1 dag voor of op de dag van de chirurgie)

De veiligheidsopvolgingsonderzoeken zullen op Dag 7 uitgevoerd worden voor alle

patiënten. Voor patiënten met een geplande chirurgie na Dag 7 tot Dag 42, zullen de volgende onderzoeken herhaald worden ofwel 1 dag voor ofwel op de dag van de chirurgie:

- fysiek onderzoek
- vitale functies
- 12-lead ECG
- veiligheidslaboratorium (hematologie, biochemie en urine analyse)
- gelijktijdige medicatie
- bijwerkingen

Tijdens de periode na de Ferrotran-versterkte MRI evaluatie bij lokale lezers, maar voor RP/ePLND, zal het klinisch patiëntenbeheer- of behandelingsplan nagekeken worden door een vooraf gedefinieerde vragenlijst in te vullen gebaseerd op alle beschikbare klinische informatie, inclusief de Ferrotran-versterkte MRI.

Chirurgie (Dag 7 tot 42)

Voor de ingreep zullen MRI scans gelezen worden door lokale lezers die getraind zijn om hun leesprestaties op een gestandaardiseerde manier te harmoniseren. Resultaten van de lezingen van de lokale lezers moeten beschikbaar zijn voor de chirurgie en zullen tijdig gecommuniceerd worden naar de urologie chirurgen zodat ze daarna de chirurgie kunnen plannen. De resultaten van de MRI scans in meerdere weergaven (axiaal, sagittaal, coronaal), inclusief een MR-angiografie sequentie zal dienen als een diagnostisch hulpmiddel om de lymfeklier dissectie te leiden.

Alle medicatie en therapieën die gegeven werden als onderdeel van de routine procedure voor de operatie binnen het kader van deze klinische studie zullen eerder cumulatief gerapporteerd worden dan individuele dosissen per generische medicatie.

Het dissectieweefsel dat de lymfeklieren bevat zal verzameld worden per gedefinieerde regio in ten minste 8 flacons met een fixeermiddel. Na fixatie zal het weefsel naar de histopathologist overgebracht worden.

De geblindeerde off-site lezing zal onafhankelijk van de operatie gedaan worden. De vooraf vastgelegde radicale prostatectomie met ePLND zal als zorgstandaard uitgevoerd worden.

EoS visite (8+/-1 week na chirurgie)

8 (+/-1) weken na de prostatectomie met ePLND, wordt er een PSA meting en een oorspronkelijke, onversterkte MRI van de bekkenstreek uitgevoerd ter evaluatie van de secundaire werkzaamheidseindpunten, dwz identificatie van metastase lymfeklieren die gemist werden en dus niet verwijderd werden tijdens de ePLND. Er zullen eveneens bloed en urine stalen verzameld worden om de lange termijn veiligheid van Ferrotran in te schatten.

Geen enkele standaardzorg behandeling (bestraling, chemo-, immuno- or hormonale therapie) zal toegepast worden na de operatie totdat de vervolg MRI is uitgevoerd. Dus als de onderzoeksarts dergelijke uitgesloten behandeling nodig acht, moet hij of zij trachten deze behandeling pas te starten na de onversterkte vervolg MRI. In deze speciale gevallen kan de onversterkte vervolg

MRI en het langetermijn veiligheidslab naar voor geschoven worden (indien nodig) en moet dit geen 8(+/-1) weken na de operatie gedaan worden. Alle AEs die tijdens de vervolg MRI geregistreerd worden, worden als proceduregerelateerd (MRI of bloedname) beschouwd, tenzij een abnormale veiligheidslabwaarde een AE vormt. Het doel van de vervolg MRI is om lymfeklieren te onthullen die mogelijks tijdens de operatie over het hoofd gezien werden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Niet van toepassing

Inschatting van belasting en risico

Baten risicobeoordeling

Meer dan 1660 patiënten of gezond vrijwilligers hebben Ferumoxtran-10 gekregen in klinische studies. Het veiligheidsprofiel van Ferumoxtran-10 is goed gekend en het product kan als veilig beschouwd worden met een goeie verdraagzaamheid. De veiligheidsdata is samengevoegd over 37 klinische studies die uitgevoerd werden met Ferumoxtran-10 tot nu toe, deze bevestigen dat om het even welke waarden vergeleken worden (aantal AEs, of patiënten met tenminste 1 AE), de verdraagzaamheid in de Ferumoxtran-10 groep vergelijkbaar was met die van de placebogroep. 386 (23.2%) van de 1663 studiedeelnemers die Ferumoxtran-10 kregen, rapporteerden tenminste 1 bijwerking, tegenover 19 (25.3%) van de 75 patiënten die placebo kregen toegediend.

De indicatie voor Ferumoxtran-10-versterkte MRI in de diagnose van metastatische lymfeklieren in MRI, wordt gerechtvaardigd met het oog op de belangrijke therapeutische gevolgen geassocieerd met beter stadiëring van prostaatkanker patiënten, omdat deze techniek een niet-invasieve en niet-bestralende beeldvormingshulpmiddel is dat helpt bij de N stadiëring van prostaatkanker patiënten en welke beter presteert dan de huidige beeldvormingsmodaliteiten in prostaatkanker.

Inderdaad, in geval van bekkenkankers zoals prostaat, blaas en baarmoederkanker, is chirurgie de enige methode die in staat is om metastatische uitzaaiing van de lymfeklieren uit te sluiten. Deze methode leidt vaak tot complicaties en zelfs sterfte.

Dus, Ferumoxtran-10-versterkte MRI zou helpen om het aantal patiënten dat een onnodige radicale chirurgie (prostatectomie) ondergaat, naar beneden te halen en zou een niet invasief en niet bestralend beeldvormingshulpmiddel zijn om de detectie van kwaadaardige lymfeklieren te verbeteren (de techniek toont een betere gevoeligheid dan elke andere beschikbare niet-chirurgische techniek). Ferumoxtran-10-versterkte MRI zorgt ook voor een zeer hoge negatieve voorspellende waarde voor de lymfeklieren aanwezig zowel in de chirurgische regio van de lymhadenectomie als daarbuiten.

Dit zou toelaten dat de patiënt geniet van de beste behandeling volgens zijn status en een invasieve chirurgie en lange chirurgische procedure vermeden

wordt.

Bovendien is het eerlijk om te zeggen dat Ferumoxtran-10-versterkte MR veel minder vals negatieve patiënten genereert met betrekking tot detectie van lymfekliermetastasen dan andere beeldvormingsmodaliteiten, en evenveel of meer vals positieve patiënten, en dat zowel de vals negatieve en de vals positieve voortkomend uit deze techniek parallel met de vooruitgang in MR technologie zullen afnemen in de toekomst.

Zulke vooruitgang is momenteel onderweg met de optimalisatie van de sequenties die ruimtelijke resolutie verbeteren zowel in de bekkenwand als in het para-aorta en para-metriaal weefsel bijvoorbeeld; ook met hoge veld MRI (3T). Het zou ook moeten profiteren van de te verwerven expertise (detectie van lymfeklieren en herkenning van deze structuren op zich, en signaalbeoordeling op Ferumoxtran-10-versterkte beelden om goedaardige van kwaadaardige klieren te onderscheiden). Dit kan gedaan worden door gepaste training te bezorgen aan radiologen in termen van MR sequentie parameters en vlakken, lymfeklieranatomie, voorkomen van goedaardige en kwaadaardige lymfeklieren gebruik makend van Ferumoxtran-10-versterkte beelden. Een geschikt educatief hulpmiddel zou een leerset van beelden kunnen zijn die de meest voorkomende gevallen illustreren.

Volgens Barentsz and al.[Barentsz, 2005; Barentsz et al., 2007] heeft Ferumoxtran-10 een belangrijke klinische impact aangezien de diagnose meer precies en minder invasief te bekomen is.

Algemene veiligheid

Uit de voldoende veiligheidsinformatie over Ferrotran verzameld tot nu toe bij meer dan 1660 proefpersonen (gezonde vrijwilliger of patiënt), kan er geconcludeerd worden dat de AEs het meest frequent voorkomen binnen een korte tijd na de infusie.

De meeste overgevoeligheidsreacties, vooral na de eerste toediening van Ferrotran, vonden onmiddellijk of binnen een uur na de toediening plaats, alhoewel de mogelijkheid van vertraagde reacties tot enkele dagen na de infusie niet volledig uitgesloten kan worden.

De meest frequent gerapporteerde AE na Ferrotran infuus was rugpijn. In 50% van de gevallen begon de rugpijn binnen de eerste 5 minuten van de toediening en was opgelost voor het einde van het infuus. Het optreden van rugklachten kan gereduceerd worden door Ferrotran infuus meer te verdunnen en aan lagere snelheid te infuseren.

De grootste meerderheid van de eerst geobserveerde symptomen bestaat uit overgevoeligheidsreacties (samensmeltende pruritus, urticaria, uitslag en erythema), gelijkend op type I allergische reacties wat betreft hun klinische kenmerken. Deze symptomen kwamen over het algemeen snel voor, tijdens het infuus, en leidde tot tijdelijke of definitieve onderbreking van het infuus in een aantal gevallen. Andere symptomen (blozen en warm aanvoelen), wanneer gerapporteerd zonder geassocieerde allergie-achtige gebeurtenissen, konden overeenkomen met reacties zoals geclassificeerd als 'infuus-gerelateerd reacties', niet specifiek gelinkt aan een onderliggend allergisch fysiopathologisch mechanisme.

Het incident van 'rugpijn' was zeer overeenkomstig tussen de Ferrotran groep (1.4%) en de placebogroep (1.3%), en de beschikbare data verschaft niet voldoende informatie om hun fysio-pathologie te bespreken.

Het voorkomen van 'hypotensie' of 'bloeddrukdalings' was zeer laag: 12 AEs (0.7%), waarvan er 3 gerapporteerd werden als ernstig en beschouwd werden als gerelateerd aan Ferrotran.

Medisch toezicht van 60 minuten voor de start van het infuus is nodig vooral voor de potentieel ernstige allergische of infuus-achtige reacties.

Reanimatiemateriaal (zuurstofapparaat, adrenaline, antihistaminica en corticosteroïden) moet beschikbaar zijn tijdens de toediening van het product om dergelijke reacties te behandelen. De meeste van deze reacties komen onmiddellijk of binnen het uur na de start van het infuus en kunnen niet voorspeld worden. Hun mechanisme is niet dosisafhankelijk. Als dergelijke reacties voorkomen, moet het infuus onmiddellijk gestopt worden en aangepaste behandeling moet toegediend worden.

Een risico voor overgevoeligheidsreacties kan bestaan zelfs wanneer Ferrotran voor het eerst wordt toegediend. De meeste overgevoeligheidsreacties komen onmiddellijk of binnen een uur na het Ferrotran infuus voor. Hoewel de mogelijkheid van vertraagde reacties die tot enkele dagen na het infuus voorkomen, niet uitgesloten kunnen worden. Overgevoeligheidsreacties kunnen ernstiger zijn bij patiënten die behandeld worden met bètablokkers, vooral in patiënten met bronchiale astma. Deze patiënten kunnen ongevoelig zijn voor standaard behandeling van overgevoeligheidsreacties met beta-agonisten. Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid, inclusief allergie voor geïodideerde contrastmiddelen, moeten grondig gemonitord worden, aangezien het risico op bijwerkingen, vooral allergische reacties, verhoogd is bij deze patiënten. In geval van rugpijn, moet het infuus stopgezet worden en de patiënt moet onder medisch toezicht blijven tot de symptomen opgelost zijn. De toediening van Ferrotran mag dan hervat worden onder medisch toezicht en aan een lagere infuussnelheid. In geval van bloeding, moet de ernst van het letsel beoordeeld worden en aangepaste behandeling geïmplementeerd worden. Een ander aspect dat in acht genomen moet worden is dat de vooraf geplande radicale prostatectomie met ePLND uitgevoerd zal worden tussen Dag 7 en Dag 42 van de geplande studie. Het kan niet uitgesloten worden dat deze zware operatie geassocieerd wordt met verschillende AEs. Dit kan leiden tot een vooroordeel wat betreft de verdere resultaten van de veiligheidsbeoordelingen en de AE monitoring uitgevoerd na de operatie waardoor elke beoordeling of relatie van de AE tov het Ferrotran infuus niet verifieerbaar is.

Tijdens een operatie zoals RP met ePLND hier bekeken voor de prostaatkanker patiënten, het bloedverlies of transfusiehoeveelheid is in de orde van 0.5L tot >1L, dwz ongeveer 10% tot >20% van het volledige bloedvolume van 4-6L zal uitgewisseld worden. Het ijzergehalte in het bloed is rond de 1g/L en dus zal er 0.5 tot >1g verloren gaan/uitgewisseld worden tijdens de operatie. Dit is ongeveer 3-5-voudig de totale hoeveelheid Ferrotran toegediend.

Aangezien de bloeding grote veranderingen in het volledige ijzermetabolisme en ook de ijzergerelateerde bloedparameters zal teweeg brengen, lijkt het onmogelijk om de impact van het Ferrotran infuus op ijzer en andere parameters

in het bloed te meten tijdens en na de operatie. Bovendien zullen ook alle andere parameters zoals ontstekingsmarkers natuurlijk aanzienlijk veranderen na de operatie.

Ijzeropstapeling

Het is bekend dat het magnetische resonantie signaal in de lymfeklieren terug op het basisniveau is ongeveer 7 dagen na het Ferrotran infuus, omdat het ijzer dat Ferrotran bevat, opgenomen werd in de ijzeropslag van het lichaam en progressief gevonden wordt in de rode bloedcellen (hemoglobine). Zoals endogeen ijzer, wordt het zeer traag geëlimineerd aangezien maar 16% tot 21% van het geïnjecteerde ijzer geëlimineerd is na 84 dagen via de faeces (urinaire extretie verwaarloosbaar <1%). Het is opmerkelijk dat een enkele dosis van Ferrotran minder ijzer bevat dan een enkele eenheid (200 mL) bloed.

De plasma-eliminatiehalfwaardetijd bij mensen is 21 tot 30 uren (gemiddeld: 26.6 uren) en niet dosis afhankelijk. Het distributievolume is tussen 2.6 en 3.71 (gemiddeld: 2.8L), wat gelijkaardig is aan het plasmacompartiment. De totale opruiming is tussen 0.018 en 0.027L/dag/kg (gemiddeld: 0.0022 L/dag/kg). Bovendien keert het magnetische resonantiesignaal in Ferrotran-versterkte MRI scans terug naar de basislijn ongeveer 7 dagen (lymfeklieren) en 1-2 maanden (lever) na de toediening van Ferrotran, wat de opname van ijzer nanodeeltjes in het mononucleaire fagocytische systeem en hun progressieve biologische afbraak (verlies van magnetische eigenschappen van de nanodeeltjes) en opname in het volledige ijzersysteem van het lichaam.

Intraveneus ijzer wordt al meer dan 10 jaar gebruikt om ijzergebrek anemie te behandelen bij patiënten die orale ijzerpreparaten niet kunnen opnemen. Het preparaat Ferinject 50mg (ijzer carboxymaltose) is een ijzer-suiker complex, en ontving een EU handelsvergunning in 2007. Volgens de samenvatting van de productkenmerken, krijgen patiënten met ijzergebrek anemie gewoonlijk intraveneuze dosissen tot 1000mg ijzer per week of langere periodes.

Aangezien ijzer opgenomen wordt in het metabolisme en een essentieel spoorelement is, wordt het ijzer op zich aan fysiologische dosissen niet gelinkt met enige veiligheidsrisico's, maar de intraveneuze toediening ging in sommige gevallen gepaard met overgevoelighedsreacties.

Daarom beoordeelde het EMA comité voor medische producten voor menselijk gebruik (CHMP) in 2013 intraveneuze ijzerbevattende medicijnen gebruikt tegen ijzergebrek en anemie, en concludeerde dat de voordelen van deze medicijnen groter zijn dan de risico's, op voorwaarde dat adequate maatregelen genomen worden om het risico op allergische reacties te minimaliseren (EMA aanbevelingen EMA/579491/2013).

Orale ijzerpreparaten zoals ferro sanol duodenal worden in dosissen van 100 mg per dag gegeven ter preventie en behandeling van ijzergebrek, en zijn vrij verkrijgbaar. Deze preparaten worden dagelijks gedurende maanden of jaren genomen zonder veiligheidsrisico. Intraveneus ijzer wordt gegeven aan dosissen van 1000mg per week over langere periodes zonder enig veiligheidsrisico behalve dan het onmiddellijke risico op overgevoelighedsreacties.

Geen enkele van de 1663 proefpersonen die Ferrotran infuus kregen toegediend ondervonden enig andere AE of veiligheidsprobleem gerelateerd aan de

ijzerlading na Ferrotran infuus. Patiënten met aandoeningen gerelateerd aan ijzeropstapeling en stoornissen in het gebruik van ijzer zullen uitgesloten worden voor deelname aan de studie.

Ondanks het feit dat de patiënt tijdens de operatie veel bloed kan verliezen, heeft SPL beslist om lange termijn veiligheid te beoordelen op 8 weken na de operatie door bloedname en urine stalen.

Conclusie:

De dosis van 203 mg Fe voor een persoon van 78 kg in een infuus van Ferrotran is ongeveer tweemaal de langetermijn dagelijks dosis van OTC orale ijzersupplementen, ongeveer 1/50 van de reguliere 1000mg wekelijkse infusen van intraveneus ijzer voor de behandeling van ijzergebrek anemie, en tussen 0.0058% en 0.0041% van het totale lichaamsijzer. De hoeveelheid ijzer toegediend tijdens de studie is zelfs lager of binnen de grenzen van een normale ijzeropname via voedsel.

Daarom wordt deze dosis beschouwd als goed binnen de grenzen van fysiologisch ijzersupplementen te zijn, en opvolging voor veiligheid gedurende 1 week wordt als meer dan voldoende beschouwd.

Contactpersonen

Publiek

Saving Patients' Lives Medical B.V. (SPL Medical)

Toernooiveld 100
Nijmegen 6525 EC
NL

Wetenschappelijk

Saving Patients' Lives Medical B.V. (SPL Medical)

Toernooiveld 100
Nijmegen 6525 EC
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)

- 1) Vrijwillige en schriftelijke geïnformeerde toestemming.
- 2) Mannelijk ≥ 18 jaar oud.
- 3) Histologisch nieuw bevestigde adenocarcinoom van de prostaat.
- 4) Gemiddeld tot hoog risico op lymfeklier metastasen, gedefinieerd door:
 - a) PSA ≥ 10 ng/ml of
 - b) Gleason-Score ≥ 7 of
 - c) Stadium cT2b of cT2c of T3 of T4
- 5) Patiënten gepland voor radicale prostatectomie (RP) met uitgebreide bekken lymfeklierdissectie (ePLND) tussen Dag 7 en Dag 42 na Ferrotran-versterkte MRI.
- 6) Toestemmen om anticonceptie te gebruiken tot het einde van de studie, inclusief vruchtbare, vrouwelijke partners. Effectieve anticonceptie maatregelen zijn hormonaal oraal, geïnjecteerde of geïmplanteerde vrouwelijke anticonceptiva, mannelijke condoom, vaginaal diafragma, cervicale kap, spiraaltje.
- 7) Pre-operatieve PSA, klinische T-stadium, primaire Gleason graad, secundaire Gleason graad.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Elke contra-indicatie voor MRI, as per standaard criteria.
- 2) Elke bestralingstherapie of systemisch antiproliferatief (chemo-, immuno, of hormonaal) therapie voor prostaatkanker (Lupron, Taxotere, Casodex, Eulexin, Zoladex, etc.) voorafgaand aan de screening en tot na de post-operatieve opvolgings MRI.
- 3) Gekende overgevoeligheid voor Ferrotran of zijn componenten zoals dextran.
- 4) Gekende overgevoeligheid voor andere parenterale ijzerproducten.
- 5) Acute allergie inclusief drugallergieën en allergische asthma.
- 6) Bewijs van ijzeropstapeling of verstoring in het gebruik van ijzer (bijv.

hemochromatose, hemosiderosis, chronische hemolytische anemie met frequente bloedtransfusies).

7) Aanwezigheid van leverdisfunctie.

8) Elke ander geneesmiddel voor onderzoek binnen 30 dagen voor toediening van de studiemedicatie tot het einde van de studie.

9) Simultane deelname aan elke andere klinische studie.

10) Abnormale veiligheidslaboratoriumwaarden tijdens screening of baseline die door de hoofdonderzoeker als klinisch relevant beschouwd worden.

11) Patiënten niet in staat om zelfstandig betekenisvolle geïnformeerde toestemming te verklaren (bijv. met wettelijke voogd voor mentale stoornis), of andere kwetsbare patiënten (bijv. gedetineerden).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	01-12-2021
Aantal proefpersonen:	36
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ferrotran
Generieke naam:	Ferumoxtran-10

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2018-004310-18-NL
CCMO	NL70361.091.20