

# PROTOKOLRESUMÉ

<b>Titel</b>	Et randomiseret, komparativt, åbent forsøg med intravenøs indgift af jern isomaltosid 1000 (Monofer <sup>®</sup> ) administreret som høj enkelt dosis infusion eller blodtransfusion til behandling af kvinder med svær postpartum anæmi
<b>Kort titel</b>	Behandling af kvinder med svær postpartum anæmi
<b>Forsøgsnummer</b>	P-Monofer-PP-02
<b>Sponsor:</b>	Pharmacosmos A/S Rørvangsvej 30 4300 Holbæk Tlf. nr.: +45 59 48 59 59
<b>Forsøgsansvarlige</b>	Jens Langhoff-Roos
<b>Investigator</b>	Obstetrisk Klinik Rigshospitalet Blegdamsvej 9 2100 København Ø Tlf.nr.: +45 35451371

## INDHOLDSFORTEGNELSE

<b>Indholdsfortegnelse</b> .....	2
<b>1 Baggrund og formål</b> .....	3
<b>2 Behandling og metode</b> .....	4
<b>3 Hvem kan indgå</b> .....	6
<b>4 Hvervning</b> .....	7
<b>5 Bivirkninger, risici og ulemper</b> .....	7
<b>6 Statistiske overvejelse</b> .....	9
<b>7 Økonomi</b> .....	9
<b>8 Offentligørelse</b> .....	10
<b>9 Videnskabsetisk redegørelse</b> .....	10

## 1 BAGGRUND OG FORMÅL

Ca. 2 % af alle fødsler kompliceres af svær postpartum blødning defineret som blodtab over 1000 mL i forbindelse med fødslen. En vigtig klinisk konsekvens af svær postpartum blødning er udvikling af svær postpartum jernmangel anæmi (blodmangel, lav blodprocent) (PP-IDA) defineret som hæmoglobin  $\leq 5.0$  mmol/L.

Svær PP-IDA er forbundet med adskillige kliniske konsekvenser, mest fremtrædende er fysisk træthed. Også forsinket igangsættelse af mælkeproduktionen og tidligt ammeophør er forbundet med jernmangel anæmi. Det er i øjeblikket uvist, om behandling kan mindske de kliniske konsekvenser og om biokemiske markører, såsom f.eks. hæmoglobin (Hb) og ferritin kan måle tilstanden og forudsige behandlingseffekt. *Ferritin* giver et indtryk af hvor stort jerndepotet/jernmanglen er, og *hæmoglobin* er et udtryk for blodprocenten.

Blodtransfusion (transfusion af røde blodlegemer) er den livreddende behandling af akut ukontrollabel blødning, men er også hyppigt brugt til behandling af den ikke-blødende tilstand svær PP-IDA. Imidlertid er der øget bekymring om bivirkninger, mangel på blod i blodbankerne og omkostninger ved den nuværende transfusionspraksis. En alternativ behandling er påkrævet for at mindske de blodtransfusions relaterede risici.

I et observationelt studie fandt man en 65 % reduktion i brugen af blodtransfusion til behandling af PP-IDA efter indførelse af intravenøs (IV) jern behandling på fødestedet. Der er imidlertid ingen publicerede randomiserede kontrollerede studier, der sammenligner IV jern med blodtransfusion til behandling af svær PP-IDA.

Hypotesen i dette forsøg er, at IV jern er et effektivt alternativ til blodtransfusion ved behandling af svær PP-IDA primært målt ved fysisk træthed.

Det IV jernprodukt man benytter i dette forsøg er et relativt nyt produkt, som hedder Monofer<sup>®</sup> (jern isomaltosid 1000). Dette lægemiddel blev godkendt til behandling af patienter af Sundhedsstyrelsen i Danmark i 2009.

Monofer<sup>®</sup> har i tidligere undersøgelser vist en god sikkerhedsprofil, og på grund af dets farmakologiske profil er en testdosis ikke nødvendig. Dette giver mulighed for fleksibel dosering, herunder korrektion af jernmangel anæmi ved anvendelse af høj dosis indgivet på ét besøg.

Monofer<sup>®</sup> synes optimalt til behandling af jernmangel anæmi hos kvinder umiddelbart efter fødslen, da de dels har brug for hurtig korrektion af deres jernunderskud og dels er indlagt i kort tid. Det vil efterfølgende være svært og u hensigtsmæssigt for dem at møde på Obstetrisk klinik for flere infusioner i begyndelsen af barselsperioden. Den korte behandlingstid samt at korrektionen af jernmanglen kan opnås ved én infusion er derfor altafgørende.

## 2 BEHANDLING OG METODE

Forsøget er et randomiseret, komparativt åbent forsøg. Om der behandles med Monofer<sup>®</sup> eller blodtransfusion vil blive afgjort ved tilfældig fordeling, og der vil således være 50 % chance for at få Monofer<sup>®</sup> og 50 % chance for at få blodtransfusion.

Der skal indgå 20 forsøgspersoner, der alle rekrutteres blandt kvinder med svær postpartum anæmi indenfor 2 dage efter fødsel på Obstetrisk klinik på Rigshospitalet.

Selve forsøget strækker sig for den enkelte over 12 uger med i alt 11 besøg. Baseline besøget og de opfølgende besøg vil foregå på barselsgangen indtil udskrivelse fra hospitalet. De resterende opfølgende besøg vil foregå i forsøgsdeltagerens hjem ved besøg af jordemoder eller læge.

Ved alle besøg vil forsøgspersonerne blive bedt om at udfylde et par spørgeskemaer og der tages blodprøver (5 mL pr. gang svarende til i alt ca. 55 mL i hele forsøget). Alle blodprøver analyseres på Klinisk Biokemisk afdeling på Rigshospitalet. Blodprøverne destrueres straks efter analyse, ifølge Rigshospitalets dertil gældende standardprocedure.

Desuden vil forsøgspersonen ved alle besøg blive spurgt om relevante medicinske informationer, herunder hvilken medicin de tager, de vil blive spurgt til deres velbefindende, om de oplever bivirkninger etc.

For de forsøgspersoner, hvor det er muligt ved baseline besøget at indsamle en mælkeprøve vil yderligere mælkeprøver på dag 1, 2 og 3 blive indsamlet (ca. 3 mL pr. gang svarende til i alt ca. 12 ml i hele forsøget). Mælkeprøverne fryses og opbevares på Klinisk Biokemisk afdeling på Rigshospitalet for senere analyse af jernindholdet. Det vil sige, at der oprettes en såkaldt forskningsbiobank, hvor mælkeprøverne forventes at opbevares i 1 måned, maksimalt 6 måneder. Mælkeprøverne sendes og analyseres løbende i partier til laboratoriet i Tyskland og alle prøver destrueres umiddelbart efter endt analyse. Det vil sige alle prøverne analyseres og destrueres inden forsøgets afslutning.

### 1. besøg – Baseline (indenfor 2 dage efter fødsel)

- Før der påbegyndes forsøgsrelaterede undersøgelser, skal forsøgspersonen have afgivet sit skriftlige samtykke til at deltage i forsøget. Det vil sige, at de skal have gennemlæst deltagerinformationen, have mundtlig forklaring af det sundhedsfaglige personale (en jordemoder eller læge) og mulighed for at stille spørgsmål, samt have tid til at overveje deres deltagelse
- Det sundhedsfaglige personale vil stille en række spørgsmål for at vurdere om forsøgets kriterier for deltagelse er opfyldt
- Der tages blodprøver
- Der tages om muligt en mælkeprøve. Hvis det er muligt vil yderligere mælkeprøver på dag 1, 2 og 3 blive indsamlet

- Der udleveres spørgeskemaer, som forsøgspersonen bedes om at udfylde. Spørgsmålene handler primært om fysisk træthed. Det tager ca. 5 minutter at besvare spørgsmålene
- Forsøgspersonen randomiseres (tilfældig fordeling) til enten Monofer<sup>®</sup> eller blodtransfusion
  - Forsøgspersoner i Monofer<sup>®</sup>-gruppen indgives en infusion i en blodåre. Infusionen varer 15 minutter
  - Forsøgspersoner i blodtransfusion-gruppen indgives 1 eller 2 portioner røde blodlegemer (SAG-M) afhængig af sværhedsgraden af anæmien målt i Hb
    - Ved Hb 3.5 - 3.9 mmol/L gives 2 portioner SAG-M
    - Ved Hb 4.0 - 5.0 mmol/L gives 1 portion SAG-M
- Der måles blodtryk og puls
- Der spørges til forsøgspersonens velbefindende med henblik på at kunne vurdere eventuelle bivirkninger

#### **2, 3 og 4. besøg – 1, 2 og 3 dage efter baseline**

- Der spørges til forsøgspersonens velbefindende og til eventuelle bivirkninger
- Der spørges til ændringer i den medicin forsøgspersonen eventuelt får
- Der tages blodprøver
- Der tages eventuelt en mælkeprøve
- Der udleveres spørgeskemaer, som forsøgspersonen bedes besvare. Spørgsmålene handler primært om fysisk træthed. Det tager ca. 5-10 minutter at besvare spørgsmålene

#### **5. – 11. besøg – henholdsvis 4 - 7 dage og 3, 8 og 12 uger efter fødsel**

- Der spørges til forsøgspersonens velbefindende og til eventuelle bivirkninger
- Der spørges til ændringer i den medicin forsøgspersonen eventuelt får
- Der tages blodprøver
- Der udleveres spørgeskemaer, som forsøgspersonen bedes besvare. Spørgsmålene handler primært om træthed og humørpåvirkninger. Det tager ca. 10-15 minutter at besvare spørgsmålene

### 3 HVEM KAN INDGÅ

En forsøgsperson kan inkluderes, hvis hun opfylder følgende kriterier:

1. Kvinder med PPB > 1000 mL
2. Hb  $\geq$  3,5 og  $\leq$  5,0 mmol/L
3. Villig til at deltage og har afgivet skriftligt informeret samtykke

Hvis et eller flere af følgende kriterier er opfyldt, kan forsøgspersonen ikke indgå i forsøget:

1. Kvinder < 18 år
2. Fødsel af flerlinger
3. Peripartum blodtransfusion med røde blodlegemer (blodtransfusion givet i forbindelse med fødslen)
4. Jernoverload eller forstyrrelser i jernudnyttelsen (f.eks. hæmokromatose og hæmosiderose)
5. Kendt overfølsomhed over for IV jern eller hjælpestofferne i forsøgslægemidlet
6. Kvinder med en anamnese med aktiv astma indenfor de seneste 5 år eller en anamnese med multiple allergier
7. Kendt dekomenseret levercirrhose eller aktiv hepatitis
8. Kvinder med HELLP-syndrom (Haemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet count) defineret i henhold til guideline fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi
9. Aktiv akut infektion vurderet ved klinisk skøn
10. Rheumatoid arthritis med symptomer eller tegn på aktiv led inflammation
11. Anamnese med anæmi forårsaget af f.eks. thalassæmi, hyperplenisme eller hæmolytisk anæmi (kendt hæmatologisk lidelse bortset fra jernmangel)
12. Ikke i stand til at læse, tale og forstå det danske sprog
13. Deltagelse i et andet klinisk forsøg, hvor forsøgslægemidlet ikke har passeret 5 halveringstider inden baseline besøget
14. Enhver anden medicinsk tilstand, som efter investigators skøn kan gøre forsøgspersonen uegnet til gennemførelse af forsøget eller udsætte forsøgspersonen for en potentiel risiko ved deltagelse. For eksempel malignitet (ondartet kræft), ukontrolleret hypertension (forhøjet blodtryk), ustabil iskæmisk hjertesygdom eller ukontrolleret diabetes mellitus (sukkersyge)

## 4 HVERVNING

Forsøgspersonerne til dette forsøg rekrutteres blandt kvinder med postpartum blødning > 1000 mL og Hb  $\geq$  3.5 og  $\leq$  5,0 mmol/L indenfor 48 timer efter fødsel på Obstetrisk klinik på Rigshospitalet.

Under deres graviditet vil de få udleveret skriftlig information med beskrivelse af forsøget. De vil herved have tid til at læse informationen igennem, samt drøfte eventuel deltagelse med pårørende.

Såfremt de diagnosticeres med svær postpartum anæmi, vil de få udleveret den fulde deltagerinformation, blive mundtlig informeret samt blive tilbudt deltagelse i forsøget.

Den mundtlige information vil blive givet uforstyrret på barselsgangen. Forsøgsdeltageren oplyses om sin ret til at have en bisidder eller en pårørende med til samtalen.

Før indhentelse af det informerede samtykke, vil det blive sikret, at forsøgsdeltageren får tid og mulighed for at læse deltagerinformationen igennem, får mulighed for at få besvaret eventuelle spørgsmål samt overveje, hvorvidt hun ønsker at deltage eller ej. Forsøgsdeltageren oplyses både mundtligt og skriftligt om deres ret til at tale med en læge, før de afgiver deres informerede samtykke.

Såfremt forsøgsdeltageren ønsker at indgå i forsøget dateres og underskrives samtykkeformularen af forsøgsdeltageren samt den sundhedsfaglige person, som har givet informationen. Dette vil enten være en jordemoder eller læge tilknyttet forsøget.

Informeret samtykke vil blive indhentet før forsøgsrelaterede procedurer påbegyndes.

## 5 BIVIRKNINGER, RISICI OG ULEMPER

### 5.1 Monofer®

Akutte, alvorlige anafylaktoide reaktioner kan forekomme ved intravenøs indgift af jernpræparater, selvom de ikke er almindelige. De forekommer sædvanligvis inden for de første få minutter efter indgift og er generelt karakteriseret ved pludselig åndedrætsbesvær og/eller kardiovaskulær kollaps; dødsfald er rapporteret. Mindre alvorlige overfølsomhedsreaktioner forekommer, men er heller ikke almindelige. De kan omfatte nældefeber, udslæt, kløe, kvalme og skælven. Indgift stoppes øjeblikkeligt, hvis der observeres tegn på anafylaktoide reaktioner.

Forsinkede reaktioner kan forekomme og være alvorlige. Disse er kendetegnet ved led- og muskelsmerter, eventuelt feber, og kan indtræde fra adskillige timer og op til fire dage efter indgift. Symptomerne varer sædvanligvis ved i to til fire dage og aftager spontant eller efter brug af lettere smertestillende midler. Forværring af ledsmerter ved rheumatoid arthritis (leddegigt) kan forekomme. Lokale reaktioner kan forekomme i form af ømhed og betændelse på eller nær injektionsstedet samt smerter og betændelse i den injicerede vene.

Niveauet for risiko og omfanget af bivirkninger ved Monofer® varierer mellem deltagere og er beskrevet nedenfor.

*Ikke almindelige bivirkninger:* Sløret syn, følelsesløshed, åndenød, kvalme, opkastning, mavesmerter, forstoppelse, rødme, kløe, udslæt, hedeture, feber, dysfoni, og kramper.

*Sjældne bivirkninger:* Hjerterytmeforstyrrelser, hurtig puls, tab af bevidsthed, krampeanfald, svimmelhed, træthed, rastløshed, skælven, ændret mental status, brystsmerte, lavt blodtryk, muskelsmerter, ledsmerter, hævelser omkring øjnene, svedudbrud og diarré.

*Meget sjældne bivirkninger:* Hjertebanken, hæmolyse, hovedpine, ændret fornemmelse ved berøring, forbigående døvhed og højt blodtryk.

## **5.2 Blodtransfusion**

Risikoen for, at en blodtransfusion får alvorlige følger, er ca. en ud af tres til hundrede tusinde (1:60.000 - 100.000) transfusioner svarende til 5 - 6 alvorlige tilfælde om året i Danmark. Transfusionskomplikationer opdeles ofte i infektiøse og ikke-infektiøse komplikationer.

### **Ikke-infektiøse alvorlige komplikationer**

*Akut hæmolyse* (1:330.000) kan være dødelig. Symptomer inkluderer feber, kulderystelser, bryst- og rygsmerter, blødning, øget puls, åndenød, blodtryksfald og akut nyresvigt.

*Anafylaktisk shock* (1:85.000 - 500.000)

*Transfusionsrelateret akut lungeskade (TRALI)* (1:5.000 - 500.000) en alvorligere komplikation med høj dødelighed, som normalt optræder indenfor 6 timer efter transfusionen.

*Transfusion-associeret cirkulatorisk overbelastning (TACO)* (1:50 - 100.000) kan være dødelig, men har oftest et mildt til moderat forløb.

### **Ikke-infektiøse mindre alvorlige komplikationer**

*Febrile ikke-hæmolytiske transfusionsreaktioner* forekom tidligere hyppigt (1:100 - 1000), men efter indførelse af leukocyt depletering (fjernelse af hvide blodlegemer) er frekvensen faldet betydeligt

*Allergiske reaktioner* forekommer hyppigt (1:100 - 1000). Symptomerne er milde og oftest ikke behandlingskrævende. De inkluderer urtikaria (nældefeber), astma og kløe.

*Forsinket hæmolytisk transfusionskomplikationer* (1:9000 - 125.000) er oftest enten subkliniske (konstateres ikke) eller er milde og påvises som let ikterus (gulsot), feber, træthed og et fald i Hb, som optræder en uge eller to efter transfusionen.

## Infektiøse komplikationer

*Sepsis* skyldes kontamineringen med bakterier, og ses sjældent i forbindelse med transfusion af røde blodlegemer (< 1:500.000). Symptomer inkluderer blodtryksfald, feber, kulderystelser, kvalme og opkastninger, og tilstanden kan være dødelig.

*Smitterisikoen for alvorlige virusinfektioner* som hepatitis og HIV er nærmest negligabel. Risikoen for at blive smittet med hepatitis C (leverbetændelse) eller HIV via blodtransfusion er 1 pr. 25 millioner transfusioner i Danmark, svarende til 1 tilfælde hvert 50. år. For smitte med hepatitis B er risikoen højest 1 tilfælde pr. 1 million transfusioner, svarende til 1 tilfælde hvert 2. år i Danmark.

## 6 STATISTISKE OVERVEJELSE

Dette er et eksplorativt pilot studie, og der er således ikke udført styrkeberegninger. Eksplorativ analyse vil blive udført for det primære endepunkt, sammenligning af samlet ændring i fysisk træthed fra baseline til uge 12 i de to behandlingsmuligheder.

20 kvinder vil blive randomiseret i forholdet 1:1 til følgende behandlinger:

1. Iron isomaltoside 1000 (10 forsøgsparticipanter)
2. Blod transfusion (10 forsøgsparticipanter)

For det primære endepunkt vil der udregnes en AUC (area under the curve) af ændring i fysisk træthed for hver patient.

Alle analyser vil blive beskrevet i en statistisk analyse plan.

## 7 ØKONOMI

Der er lavet en samlet aftale, som dækker to postpartum blødningsforsøg på Rigshospitalet i Danmark. Forsøgene honoreres med 1000 kr. per rekrutteret forsøgsparticipant. Der udover dækkes omkostningerne til jordemoder ressourcer beregnet til 1,5 FTE over 16 måneder svarende til 800.000 kr. Beløbet indbetales til afdelingens forskningskonto.

Sponsor er et dansk medicinalfirma, Pharmacosmos A/S, der udvikler og producerer Monofer®.

Der ydes ikke noget vederlag til forsøgsparticipanterne for deres deltagelse.

## 8 OFFENTLIGØRELSE

En forsøgsrapport vil blive udarbejdet af Pharmacosmos A/S efter forsøgets afslutning. Et resumé af rapporten (i henhold til CPMP/ICH137/95) fremsendes til Sundhedsstyrelsen og Etisk Komité senest 1 år efter afslutningen af forsøget.

Ingen data fra det kliniske forsøg kan offentliggøres, præsenteres, eller kommunikeres, bortset fra til de regulatoriske myndigheder, før frigivelsen af selve forsøgsrapporten, medmindre dette er skriftligt godkendt af Pharmacosmos A/S. Al kommunikation, diskussion eller offentliggørelse af resultater fra forsøget skal ske efter aftale og godkendelse fra Pharmacosmos A/S, der forbeholder sig ret til 90 dage til at reviewe og kommentere fremsendte manuskripter.

Forsøget bliver registreret på Clinicaltrials.gov.

Hvis resultaterne af forsøget bliver publiceret i et tidsskrift, skal ret til forfatterskab baseres på (1) væsentlige bidrag til udformning og design, indsamling af data, eller analyse og fortolkning af data, (2) udarbejdelsen af artiklen eller kritisk gennemgang af det videnskabelige indhold, (3) godkendelse af den endelige version.

## 9 VIDENSKABSETISK REDEGØRELSE

I dette videnskabelige forsøg behandles halvdelen af forsøgspersonerne med Monofer<sup>®</sup>, der er et godkendt og markedsført jernprodukt. Den anden halvdel vil modtage blodtransfusion som er nuværende standard behandling. Som altid, i forbindelse med kliniske afprøvninger kan der forekomme ukendte virkninger eller komplikationer.

Den enkelte forsøgsperson kan ikke garanteres effekt af behandlingen, men der er stor sandsynlighed for at både forsøgspersonerne, der randomiseres til Monofer<sup>®</sup> og blodtransfusion vil opleve en forbedring af de kliniske symptomer forbundet med svær jernmangel anæmi, og desuden opleve forbedringer i deres egen og de nyfødtes sundhed, som følge af mange opfølgende hjemmebesøg fra jordemødre, der giver støtte og hjælp med for eksempel amning.

Den viden, som opnås gennem forsøget vil bidrage med væsentlig videnskabelig information af betydning for den fremtidige behandling kvinder med svær postpartum anæmi, og det er således den forsøgsansvarliges opfattelse, at forsøget er relevant og etisk forsvarligt.