

Titel der Studie

EXSEPT (Studie zur Praktikabilität der Exjade-Behandlung)

Zielsetzung/Fragestellung

Das Ziel dieser nicht-interventionellen Studie (NIS) ist die Erhebung von Daten zur Behandlungssituation und Exjade-Therapie von Patienten mit transfusionsbedingter Eisenüberladung in der täglichen ärztlichen Praxis.

- Charakteristika der mit Exjade behandelten Patienten
- Gründe zur Therapieentscheidung
- Effizienz der Exjade-Behandlung (Serumferritin, Transfusionsabhängigkeit)
- Beobachtung der Therapie: Durchführung der durch die Fachinformation empfohlenen regelmäßigen Erfassung von Laborparametern, Erfassung der Anzahl und Gründe von Therapieabbrüchen unter der Exjade-Therapie , Initialdosierung und Handhabung von Dosisanpassungen
- Therapietreue (Compliance)
- Bewertung der insgesamt aufgetretenen unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mit und ohne Kausalzusammenhang zu Exjade

Indikation

Eisenüberladung

Wirkstoff

Deferasirox

Marke/Handelsname

Exjade®

Anzahl der vorgesehenen Studienzentren/Praxen in Deutschland

100

Angestrebte Fallzahl beteiligter Patienten

500

Beginn der Studie

01.07.2010

Geplante Dauer der Studie

153 Monate

Studiennummer

CICL670ADE10

Studienleiter

Prof. Dr. Wolf-Karsten Hofmann
III. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim

Dr. Alfons Müller
Phase IV Manager NIS
Novartis Pharma GmbH

Roonstr. 25
 90429 Nürnberg
 Deutschland
alfons.mueller@novartis.com
 Telefon: 0911/273-12897
 Telefax: 0911/273-15897

Unternehmen

Novartis Pharma GmbH
 Roonstr. 25
 90429 Nürnberg
 Deutschland

Stand der Information

28.06.2017

Status der Studie

Studie beendet

Zusammenfassung der Ergebnisse

Methodologie

Arzneimittelgesetz.

Die Studie wurde vom 01.07.2010 bis 31.03.2017 (letztmögliche Dokumentation der Patientenvisiten, die bis zum 31.12.2016 durchgeführt wurden) an 109 aktiven Studienzentren in Deutschland durchgeführt. Bei mehr als zwei Drittel der Zentren handelte es sich um hämatologische/onkologisches Arztpraxen; weniger als ein Drittel waren

Definition der Population

505 Patienten wurden in der Studie dokumentiert (Gesamtpopulation). Die Sicherheitspopulation umfasste 429 Patienten, die Wirksamkeitspopulation 406 Patienten.

Definition der Populationen:

- Gesamtpopulation (eingeschlossene Patienten): Alle Patienten, für die mindestens eine Information dokumentiert wurde.
- Sicherheitspopulation (SAF): Alle Patienten mit unterschriebener Patienteninformation, die in die Studie eingeschlossen wurden mit dokumentiertem Nachweis der Einnahme von Deferasirox und für die mindestens eine Information (Folgevisite oder UE) dokumentiert wurde.
- Wirksamkeitspopulation (FAS): Alle Patienten mit unterschriebener Patienteninformation, für die mindestens eine Folgeinformation nach Basisvisite (Folgevisite oder UE) und eine Deferasirox-Behandlung entsprechend der Fachinformation inklusive Dosis dokumentiert wurde.
- Zusätzlich wurden die MDS-Population (FAS, n=276) und die pädiatrische Population (FAS, n=12) ausgewertet. Diese Subanalyse ist nicht Bestandteil der Zusammenfassung.

Wirksamkeitspopulation (FAS):

- Der Anteil der männlichen Patienten lag bei 58%. 93% aller Patienten waren Kaukasier. Das mediane Alter betrug 73,9 Jahre; zwei Drittel der Patienten waren älter als 70 Jahre. Für mehr als zwei Drittel der Patienten (68%) wurde als Grunderkrankung MDS angegeben. Im Median wurde die Grunderkrankung vor 2,0 Jahren diagnostiziert. Die Transfusionsabhängigkeit wurde für 81% als gering bis moderat angegeben und die Transfusionstherapie im median vor 1,8 Jahren gestartet.
- Die mediane Beobachtungszeit lag bei 355 Tagen, die Länge der Behandlungsdauer bei 322 Tage (median). Die initiale Exjade®-Dosis lag im median bei 13,9 g/kg Körpergewicht; die letzte Exjade®-Dosis im median bei 15,0 mg/kg KG. Bei ca. der Hälfte der Patienten wurde die initiale Dosis im Verlauf der Studie nicht verändert (52%).
- 290 der 406 Patienten (71%) haben die Studie frühzeitig beendet. Häufigster Grund waren Tod (83 Patienten), Unerwünschte Ereignisse (67 Patienten) sowie das Erreichen des Ziel-Serumferritinwertes (32 Patienten).
- Die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch beträgt 235 Tage; 40% der Therapieabbrüche fanden in den ersten 6 Monaten nach Therapiebeginn statt.

Diagnose und Einschlußkriterium

Die Patienten mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der NIS
- Männlicher Patient oder weibliche Patientin; Alter zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie entsprechend des in der Fachinformation angegebenen Alters innerhalb der Indikation
- Therapie entsprechend der in der in der Fachinformation zugelassenen Indikationen:
- Patienten mit Eisenüberladung auf Grund häufiger Transfusionen (≥ 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat) bei Patienten mit Beta-Thalassämia major im Alter von 6 Jahren und älter
- Patienten mit chronischer, transfusionsbedingter Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie kontraindiziert oder unangemessen ist
 - o bei Patienten im Alter zwischen 2 und 5 Jahren mit Beta-Thalassämia major mit Eisenüberladung auf Grund häufiger Transfusionen (≥ 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat),
 - o bei Patienten im Alter von 2 Jahren oder älter mit Beta-Thalassämia major mit Eisenüberladung auf Grund seltener Transfusionen (< 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat),
 - o bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit anderen Anämien.
- Patienten mit nicht-transfusionsabhängigem Thalassämie-Syndrom mit chronischer Eisenüberladung im Alter von 10 Jahren und älter, wenn eine Deferoxamin-Therapie kontraindiziert oder unangemessen ist.

Wirkliche Dauer der Studie

Der Einschlusszeitraum der Studie betrug 4,5 Jahre + 2-jährige Nachbeobachtungszeit + zusätzlicher Nachdokumentationszeitraum von 3 Monaten.

Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen

Die Wirksamkeit wurde über den Parameter Serumferritin und die Transfusionshäufigkeit ermittelt.

Sicherheit

Erkrankung in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung des in dieser NIS untersuchten Arzneimittels unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit diesem Arzneimittel vermutet worden ist.

Medizinische Zustände oder Erkrankungen, die vor der Erstanwendung von Exjade® in dieser Studie bereits bestanden, werden nur dann als „Unerwünschtes Ereignis“ betrachtet, wenn sie sich nach Anwendungsbeginn des untersuchten Arzneimittels verschlechtert haben.

Alle auftretenden unerwünschten Ereignisse waren nach Art des Ereignisses, erstem Auftreten, Dauer und Intensität im eCRF zu dokumentieren. Ferner war zu dokumentieren, ob und ggf. mit welchem Medikament ein Zusammenhang mit der Therapie gesehen wurde. Über die eingeleiteten Gegenmaßnahmen und den Ausgang des Ereignisses war ebenfalls zu berichten.

Zusätzlich werden alle nachstehend aufgeführten Ereignisse bzw. Situationen als unerwünschte Ereignisse betrachtet, unabhängig davon ob ein klinisches Symptom aufgetreten ist oder nicht:

- Wechselwirkung zwischen Arzneimitteln und/oder zwischen Arzneimittel(n) und Nahrungsmittel(n), mit oder ohne klinische Symptomatik;
- Arzneimittelexposition während einer Schwangerschaft oder während Stillzeit (jeweils unabhängig vom Ausgang);
- Anwendung durch den Vater (im zeitlichen Zusammenhang) vor oder bei Zeugung eines Kindes und unabhängig vom Ausgang der Schwangerschaft;
- Unzureichende oder fehlende Wirksamkeit eines Präparates nach Ausschöpfung des empfohlenen Dosisbereichs, mit oder ohne klinische Symptomatik;
- Versehentliche oder beabsichtigte Überdosierung, mit oder ohne klinische Symptomatik;
- Arzneimittelmissbrauch und Arzneimittelfehlgebrauch, Abhängigkeit
- Entzug / Absetz-/Reboundphänomen jeweils mit oder ohne Symptomatik;
- Medikations- und Verabreichungsfehler, d.h. fehlerhafte oder versehentliche Verabreichung, einschließlich der Einnahme von Medikamenten einer anderen Person, Ausgabe-/Abgabefehler, oder Namensverwechslungen (z.B. Lamisil® verwechselt mit Lamictal®), jeweils mit oder ohne Symptomatik
- Fortschreiten oder Verschlechterung der Grunderkrankung
- (Unerwartete) positive Wirkungen
- Berufliche Exposition
- Qualitätsmängel

Grundsätzlich wurde zwischen nicht schwerwiegenden und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unterschieden. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) waren definiert als alle Ereignisse, die

- tödlich waren,
- lebensbedrohlich waren
- eine stationäre Behandlung oder Verlängerung der stationären Behandlung erforderlich machten,
- zu Arbeitsunfähigkeit, bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führten,
- eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hatten,

Eine Verschlechterung der Grunderkrankung während der Behandlung mit Exjade® muss nur dann als unerwünschtes Ereignis (UE) dokumentiert werden, wenn ein kausaler Zusammenhang mit der Exjade®-Behandlung vermutet wird oder wenn infolge der Krankheitsprogression eines oder mehrere der unter Punkt 7.2 genannten, formalen Kriterien für ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) zutreffen.

Abnormale Laborwerte oder Testergebnisse sollten nur dann als ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert werden, wenn sie

- Normwerte/Referenzwerte unter- oder überschreiten UND
 - eine Veränderung im Sinne einer Verschlechterung des jeweiligen Parameters gegenüber dem Ausgangsbefund (Baseline-Visite) darstellen. Diese Bedingung entfällt, sofern es keinen Vorwert aus der Baseline gibt. UND
 - die veränderten Laborparameter
 - als klinisch relevant eingestuft werden ODER
 - mit klinischen Anzeichen oder Symptomen einhergehen ODER
 - eine therapeutische Intervention erfordern ODER
- zu einer Dosisreduktion und/oder der temporären Unterbrechung bzw. dauerhaftem Absetzen von Exjade® führt.

Methoden

Beobachtungszeit

Um aussagekräftige Ergebnisse entsprechend der Zielsetzung zu erreichen, ist die Beobachtungsdauer unter der Therapie mit Exjade® auf ca. 24 Monate angesetzt. Gemäß der Routine unter Alltagsbedingungen sind Zwischenuntersuchung nach ca. 3, 6, 9, 12 und 18 Monaten pro Patient vorgesehen. Die Befunddokumentation erfolgt zum Einschlusszeitpunkt, sowie nach den Verlaufskontrollen und zur Abschlusskontrolle etwa 24 Monate nach Behandlungsbeginn.

Auswertungsparameter:

Im Rahmen dieser nicht-interventionellen Studie werden ausschließlich die diagnostischen Maßnahmen sowie medizinisch indizierten Untersuchungen dokumentiert, die entsprechend der täglichen Praxisroutine durchgeführt werden.

Praktikabilität einer Exjade-Therapie (Anwendung und Anwendbarkeit)

- Erfassung der Behandlungssituation der Patienten vor dem Hintergrund aktueller Empfehlungen (Fachinformation Exjade, MDS Guidelines) durch Erfassung mehrere Parameter:
- Patientencharakteristika
- Initialdosierung und Dosierung im Verlauf
- Dosisanpassungen aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder unzureichender Chelierung
- Nebenwirkungsmanagement

Effizienz

- Serumferritinwerte im Verlauf
- Transfusionsbedarf des Patienten

Verträglichkeit und Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit und ohne Kausalzusammenhang mit Exjade
- Laborparameter zur Nieren- und Leberfunktion (Serumkreatinin, Kreatininclearance, Proteinurie, ALT/AST Werte, Bilirubin, alkalische Phosphatase)

- Anzahl der Patienten, die die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrechen

Therapietreue (Compliance)

- Erfassung der Verschreibungen bei und zwischen den Visiten
- Effizienz der Therapie und Therapieerfolg in Korrelation zur Compliance (soweit erfasst)

Dosierung von Everolimus:

Dosierung, Gegenanzeigen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sowie Wechselwirkungen gemäß der Exjade®

Die NIS wurde unter Anwendung epidemiologischer Methoden unter primärem Einsatz deskriptiver statistischer Verfahren analysiert.

Ethische Anforderung und Regularien:

Die NIS wird im Einklang mit dem FSA-Kodex (vom 07.05.2008, BAnz., Nr. 68, S. 1636) und entsprechend der gemeinsamen Empfehlungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und des Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zur Planung, Durchführung und Auswertung von Anwendungsbeobachtungen (Entwurfassung vom 09.05.2007) sowie den VFA-Empfehlungen zur Verbesserung der Qualität und Transparenz von nicht-interventionellen Studien vom 31.01.2007 und 23.04.2007 durchgeführt:

- Vor Beginn der Studie wird die für den ärztlichen Leiter der NIS zuständige, nach Landesrecht gebildete Ethikkommission beratend hinzugezogen.
- Dem Patienten wird eine schriftliche Patienteninformation zu Datenschutz und Einsichtnahme in seine Patientenakte sowie eine Einwilligungserklärung zur Unterschrift vorgelegt. Die schriftliche Einwilligung ist Voraussetzung für den Einschluss des Patienten in diese NIS.
- Die nicht-interventionelle Studie wird vor Beginn dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), der kassenärztlichen Bundesvereinigung und dem Spitzenverband Bund der Krankenkassen entsprechend § 67, Abs. 6 AMG angezeigt.
- Ebenfalls wird die Studie vor Beginn in das öffentlich zugängliche Register für NIS beim VFA eingetragen (<http://www.vfa.de/de/forschung/nisdb/>).
- Bei 2% der an der NIS teilnehmenden Zentren wird ein On-Site-Monitoring zur Verifizierung der erhobenen Daten durch den Abgleich mit der original Patientenakte in der Arztpraxis (Source Data Verification (SDV)) von geschulten Monitoren

Ergebnisse zur Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen

Verglichen zur Eingangsvisite sank der mediane Serumferritinwert kontinuierlich mit zunehmender Therapiedauer von 1906 µg/l auf 1488 µg/l nach 24 Monaten. Während der Beobachtungszeit lag die Anzahl der Erythrozytenkonzentrate bei im Median 24 pro Patient und blieb über den gesamten Zeitraum vergleichbar.

Ergebnisse zur Sicherheit

Insgesamt bestätigten die Studiendaten das bekannte Sicherheitsprofil von Exjade®. Sicherheitspopulation (SAF)
 Im Verlauf der Studie wurde für 377 der 429 Patienten ein Unerwünschtes Ereignis dokumentiert (88%). Insgesamt 200 Patienten hatten ein Schweres Unerwünschtes Ereignis, 149 Patienten eine Schwere Unerwünschte Arzneimittelreaktion (SADR). Entsprechend der codierten Begriffe traten folgende Nebenwirkungen am häufigsten auf: Abnahme der Kreatinin-Clearance (22%), Anstieg des Serumkreatinins (18%) und Diarrhö (16%).
 Der mittlere Serumkreatinin-Wert stieg zu Beginn der Behandlung von 0,84 ($\pm 0,21$) mg/dl auf 1,00 ($\pm 0,36$) mg/dl in Monat 6 und blieb danach annähernd konstant.
 Die mittlere Kreatinin-Clearance fiel von 92,6 ($\pm 33,31$) ml/min zu Beginn der Therapie auf 79,2 ($\pm 32,18$) ml/min in Monate 24. Die mediane Differenz betrug -17,4 ml/min (Eingangsvs. 24 Monate).

Schlussfolgerungen

- Die nicht-interventionelle Studie EXSEPT reflektiert den Routineeinsatz der Deferasirox-Therapie in einem großen Kollektiv von Patienten mit transfusionsbedingter Eisenüberladung.
 Das bekannte Sicherheitsprofil wurde bestätigt.
- Die Ergebnisse dieser nicht-interventionellen Studie unterstützen den Einsatz von Exjade® für Patienten mit transfusionsbedingter Eisenüberladung.

Tabelle 1 Beobachtungszeitraum/Therapiedauer

Beobachtungszeitraum [Tage]	
n	405
Fehlende Angaben	1
Mittel	405.5
SD	266.94
Median	355.0
Min, Max	5.0, 1080.0
Therapiedauer [Tage]	
n	402
Fehlende Angaben	4
Mean	375.0
SD	261.05
Median	322.0
Min, Max	2.0, 1078.0
Vorzeitiger Therapieabbruch – n (%)	
Nein	116 (28.57%)
Ja	290 (71.43%)

Tabelle 2 Informationen zur Exjade® Therapie

Gründe für den Therapiestart – n (%)	
fehlende Angaben	0 (0.00%)
Transfusion von >20 Erythrozytenkonzentraten	38 (9.36%)
Serumferritin >1000 ng/ml	349 (85.96%)
erhöhte Transfusionsbedürftigkeit	3 (0.74%)
Erhöhtes Serumferritin	7 (1.72%)
MDS Diagnose	4 (0.99%)
Andere	5 (1.23%)
Therapieentscheidung – n (%)	
fehlende Angaben	0 (0.00%)
Reduktion des Serumferritins	361 (88.92%)
Stabilisierung des Serumferritins	45 (11.08%)
Initiale täglich Exjade® Dosis [mg/kg]	
n	397
Fehlende Angaben	9
Mittel	13,6
SD	6,62
Median	13,9
Min, Max	1,4 ; 32,0

Tabelle 3 Serumferritin

	Basisvisite	Visite	Visite	Visite	Visite
		6 M	12 M	18 M	24 M
Serumferritin [µg/l]					
n	367	269	170	139	102
Fehlende Angaben	39	39	44	29	29
Mittel	2305.1	2109.5	2015.4	1940.9	1910.0
SD	1449.27	1777.78	1878.13	1512.84	1528.74
Median	1906.0	1743.0	1600.5	1569.0	1487.9
Min	423.3	140.0	132.0	108.0	105.0
Max	14368.0	16834.0	18090.0	11462.0	8374.0

Tabelle 4 Serumferritinänderungen

	Basisvisite	Visite	Visite	Visite	Visite
		6 M	12 M	18 M	24 M
Änderungen Serumferritin [µg/l]					
n	247	159	132	97	275
Fehlende Angaben	61	55	36	34	97
Mittel	-109.3	-143.8	-288.7	-253.6	-111.7
SD	1163.26	1915.22	1588.81	1760.86	1549.16
Median	-149.0	-211.0	-350.5	-400.0	-176.0
Min	-4184.0	-4750.2	-5333.6	-4393.0	-5871.0
Max	9687.0	15906.0	7983.0	7338.0	7338.0

Tabelle 5 Unerwünschte Ereignisse

	n (%)
Patienten (SAF)	
Patienten ohne UEs	52 (12.12%)
Patienten mit UEs	377 (87.88%)
Patienten mit nsUE	160 (37.30%)
Patienten mit SUE	200 (46.62%)
Patienten mit nsADR	197 (45.92%)
Patienten mit SADR	149 (34.73%)
Ereignisse (SAF)	
Anzahl der UEs	1655 (100.00%)
nsUE	477 (28.82%)
SUE	514 (31.06%)
nsADR	392 (23.69%)
SADR	272 (16.44%)

Tabelle 6 Nierenfunktionsparameter / Kreatinin

	Basisvisite	Visite 6M	Visite 12 M	Visite 18 M	Visite 24 M
Serumkreatinin [mg/dl]					
n	403	272	179	138	101
Fehlende Angaben	3	36	35	30	30
Mittel	0.84	1.00	0.98	01. Jan	1.00
SD	0.21	0.36	0.32	0.34	0.35
Median	0.85	0.95	0.97	1.00	0.99
Min	0.20	0.22	0.23	0.22	0.25
Max	1.28	2.95	2.10	2.18	2.14
Änderungen Serumkreatinin [mg/dl]					
n		272	179	138	101
Fehlende Angaben		36	35	30	30
Mittel		0.16	0.17	0.18	0.17
SD		0.25	0.23	0.26	0.27
Median		0.10	0.12	0.12	0.13
Min		-0.23	-0.25	-0.24	-0.38
Max		1.75	1.10	1.33	1.07

Tabelle 7 Nierenfunktionsparameter / Kreatinin-Clearance

	Basisvisite	Visite 6M	Visite 12 M	Visite 18 M	Visite 24 M
Serumkreatinin [mg/dl]					
n	403	272	179	138	101
Fehlende Angaben	3	36	35	30	30
Mittel	0.84	1.00	0.98	01. Jan	1.00
SD	0.21	0.36	0.32	0.34	0.35
Median	0.85	0.95	0.97	1.00	0.99
Min	0.20	0.22	0.23	0.22	0.25
Max	1.28	2.95	2.10	2.18	2.14
Änderungen Serumkreatinin [mg/dl]					
n		272	179	138	101
Fehlende Angaben		36	35	30	30
Mittel		0.16	0.17	0.18	0.17
SD		0.25	0.23	0.26	0.27
Median		0.10	0.12	0.12	0.13
Min		-0.23	-0.25	-0.24	-0.38
Max		1.75	1.10	1.33	1.07

