

Een fase 1/2 open label, bewijs van concept studie om de verdraagbaarheid en veiligheid van behandeling met recombinant humaan C1 remmer (conestat alfa) in patienten met pre-eclampsia te bestuderen.

Gepubliceerd: 10-07-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Primair: Om de verdraagbaarheid en veiligheid van de behandeling met rhC1INH (conestat alfa) te evalueren bovenop de gebruikelijke behandeling voor proefpersonen met pre-eclampsie. Secundair: Om de werkzaamheid van de behandeling met rhC1INH (conestat...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Complicaties bij de moeder tijdens de zwangerschap
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48732

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Pre-eclampsie studie met conestat alfa (C1 4101)

Aandoening

- Complicaties bij de moeder tijdens de zwangerschap

Synoniemen aandoening

zwangerschapshypertensie, zwangerschapsvergiftiging

Betreft onderzoek met

Foetus in baarmoeder

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pharming Technologies B.V.

Overige ondersteuning: Pharming Technologies B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: conestat alfa, Pre-eclampsie, rhC1INH, Ruconest

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

- Incidentie en ernst van bijwerkingen
- Aantal en percentage proefpersonen dat stopt met de studiemedicatie of stopt met de studie

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Tijdsduur van start met studiemedicatie tot de bevalling
- Percentage proefpersonen dat de zwangerschapsweek 37 bereikt.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pre-eclampsie (PE) is een regelmatig voorkomende aandoening van de zwangerschap. Het begint in het tweede of derde trimester van de zwangerschap en de eerste symptomen zijn hypertensie, proteïnurie en oedeem. De symptomen van PE kunnen snel verergeren en, als ze niet worden behandeld, mogelijk fataal voor de moeder en het kind zijn. Er is geen behandeling die PE kan genezen. Zelfs wanneer de symptomen worden behandeld, wordt PE geassocieerd met een significant verhoogde foetale en maternale morbiditeit. Momenteel is de enige remedie het vroegtijdig opwekken van de geboorte.

C1-esteraseremmer (C1INH) is een belangrijk regulerend eiwit dat verschillende ontstekingscascades reguleert. Het reguleert de complement- en contactsystemen

en via deze routes speelt C1INH een belangrijke rol bij het beperken van ontstekingsreacties en weefselschade. PE heeft mogelijk te maken met een reactie van het moederlijk afweersysteem tegen de placenta. C1INH kan mogelijk invloed hebben op deze reactie en daarom willen we in deze studie de hypothese testen of C1INH van invloed kan zijn op het PE proces. De huidige studie is bedoeld om de verdraagbaarheid en veiligheid van recombinante humaan C1-esteraseremmer (rhC1INH - conestat alfa) bij de patiënt met PE te evalueren en verder de werkzaamheid van een dergelijke behandeling te onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Primair:

Om de verdraagbaarheid en veiligheid van de behandeling met rhC1INH (conestat alfa) te evalueren bovenop de gebruikelijke behandeling voor proefpersonen met pre-eclampsie.

Secundair:

Om de werkzaamheid van de behandeling met rhC1INH (conestat alfa) te beoordelen bovenop de gebruikelijke behandeling voor proefpersonen met pre-eclampsie.

Onderzoeksopzet

Dit is een open label, bewijs-van-concept studie waarin proefpersonen met PE tussen 27-34 weken zwangerschap met rhC1INH (conestat alfa) worden behandeld. Het onderzoek zal bestaan **uit een screeningbezoek, een inclusie bezoek, een behandelingsperiode met twee maal per week een behandeling en een vervolg bezoek.

Proefpersonen die in het ziekenhuis zijn opgenomen voor de behandeling van PE worden gevraagd om deel te nemen aan het onderzoek.

Proefpersonen die akkoord zijn met deelname en een toestemmingsformulier hebben getekend starten met het screenings bezoek. Tijdens dit bezoek beoordeelt de onderzoeker of de proefpersoon voldoet aan criteria om aan het onderzoek deel te kunnen nemen, wordt een lichamelijk onderzoek verricht en worden bloeddruk en pols gemeten. Medische voorgeschiedenis, medicijnen gebruik en demografische gegevens worden verzameld. Als de proefpersoon geschikt is om deel te nemen aan het onderzoek wordt het inclusie bezoek gepland of deze kan op dezelfde dag worden gedaan. Als het inclusie bezoek op dezelfde dag plaatsvindt hoeven de procedures van het screeningsbezoek niet herhaald te worden.

Tijdens het inclusie bezoek worden urine- en bloed monsters verzameld voor bepaling van baseline veiligheid en immunologie parameters. Er wordt een lichamelijk onderzoek verricht en bloeddruk en pols worden gemeten. Verder wordt er een echo en een echocardiografie gemaakt en een cardiotocografie (CTG). De eerste studie medicatie wordt toegediend (rhC1INH 50 U/kg met een

maximum van 4200 U) en de proefpersoon wordt tenminste twee uur nauwkeurig geobserveerd voor eventuele bijwerkingen. In die tijd worden bloedmonsters afgenomen om het farmacokinetisch profiel van rhC1INH in deze proefpersonen populatie te bepalen.

De eerste twee proefpersonen krijgen gedurende twee weken tweemaal per week een behandeling. De volgende proefpersonen zullen tweemaal per week een behandeling krijgen, tot aan de bevalling (spontaan, ingeleid of [geplande] keizersnede). Zes weken na de bevalling vindt één vervolg bezoek plaats. Daarom zal het aantal studiebezoeken per proefpersoon verschillen.

Bij elk behandelingsbezoek worden bloeddruk en pols gemeten, proefpersonen zullen worden gevraagd naar eventuele bijwerkingen en veranderingen in medicatiegebruik en zij krijgen de studie medicatie. Ze zullen gedurende het hele onderzoek worden gecontroleerd op HELLP-syndroom, eclampsie, placenta abrupitie en gedissemineerde intravasculaire coagulatie (DIC).

Bij elke behandeling, of vaker indien nodig, zullen een doppler-echografie en CTG worden uitgevoerd. Voor de eerste twee patiënten zal de CTG dagelijks worden uitgevoerd. Na vier weken van behandelingen wordt een echocardiografie uitgevoerd.

Proefpersonen blijven tenminste één uur na toediening van de studie medicatie onder observatie om te monitoren voor eventuele bijwerkingen of klachten.

Elke week (eenmaal per twee behandelingen) wordt lichamelijk onderzoek verricht, urine- en bloedmonsters afgenomen voor veiligheid en immunologie parameters.

Na de bevalling (spontaan, ingeleid of [geplande] keizersnede) , zal de gezondheid van de baby en de moeder worden beoordeeld en eventuele afwijkingen, neonatale complicaties of bijwerkingen worden verzameld. Een navelstreng bloedmonster wordt genomen voor het meten van complement activering en ontsteking. Een monster van de placenta zal worden genomen voor het meten van ontsteking en complementactivering. Bloed- en urine monsters worden afgenomen. Binnen vier dagen zal een echocardiografie van de baby worden gemaakt.

Eén vervolgbezoek wordt gepland, 6 weken (+/- 3 dagen) na de bevalling. Tijdens dit vervolgbezoek wordt lichamelijk onderzoek uitgevoerd en wordt pols en bloeddruk gemeten. De gezondheid van zowel de moeder als de baby zal worden beoordeeld, eventuele bijwerkingen verzameld, ziekenhuisopname en veranderingen in het gebruik van medicijnen wordt geregistreerd. Ook wordt een echocardiografie van de baby gemaakt.

Proefpersonen die stoppen met het onderzoek voor de bevalling, zullen worden gevraagd om zo snel mogelijk na het besluit tot stoppen nog voor een studie

bezoek te komen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tweemaal per week open label intraveneuze behandeling met rhC1INH (conestat alfa) 50 U/kg (op basis van het lichaamsgewicht aan het begin van de behandeling) tot een maximum van 4200 U bovenop de gebruikelijke behandeling voor PE.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn geen behandelingen beschikbaar die PE kunnen genezen. De gebruikelijke behandeling voor PE richt zich op het verlagen van de bloeddruk en verlichten van de klachten. De behandeling kan ook bestaan uit het vroegtijdig opwekken van de bevalling. In dit onderzoek krijgen alle proefpersonen de gebruikelijke behandeling en de studie medicatie (rhC1INH - conestat alfa). Alle proefpersonen zullen tijdens het onderzoek zijn opgenomen in het ziekenhuis.

Er zal een onafhankelijke Data and Safety Monitoring Board (DSMB) worden opgericht om gedurende het onderzoek voortdurend de studie data te monitoren, om zo de veiligheid van de proefpersonen te waarborgen. De DSMB houdt ook toezicht op de uitvoering van het onderzoek, de rekrutering van proefpersonen voor het onderzoek en de kwaliteit van de verzamelde gegevens. De DSMB overziet ook externe factoren buiten de studie, zoals wetenschappelijke of therapeutische ontwikkelingen die van invloed kunnen zijn op de veiligheid van de deelnemers of de ethische uitvoerbaarheid van het onderzoek. Nadat de eerste twee proefpersonen de studie hebben voltooid zal de veiligheid geëvalueerd worden. Als er geen zorgen over de veiligheid zijn zullen de volgende proefpersonen geïnccludeerd worden. Formele vergaderingen vinden daarna plaats nadat 5, 10 en 15 proefpersonen de studie voltooid hebben. Daarnaast kunnen er ad-hoc vergaderingen worden gepland om eventuele urgente veiligheidsrisico's te evalueren. Na deze vergaderingen zal de DSMB aanbevelingen doen om het onderzoek voort te zetten, door te gaan met aanpassingen of te beëindigen. Aanvullende details over de DSMB zullen worden vastgelegd in de DSMB charter. In de DSMB zullen een pediatriesch cardioloog, pediatriesch immunologen, een statisticus en een arts die gespecialiseerd is in verloskunde en gynaecologie plaatsnemen.

C1INH is een plasma-glycoproteïne dat van nature voorkomt in het menselijk lichaam. De recombinante menselijke C1-remmer heeft een identieke aminozuursequentie voor de menselijke C1INH en het is bewezen veilig en effectief te zijn voor de behandeling van acute angio-oedeemaanvallen bij patiënten met erfelijk angio-oedeem (HAE) in een equivalente dosis. Het is goedgekeurd voor de behandeling van acute HAE-aanvallen bij volwassenen en adolescente patiënten in Europa en de Verenigde Staten van Amerika (VS), en voor volwassenen in Zuid-Korea en Israël.

Na het samenstellen van de meest recente PSUR (Data lock point 29 oktober 2018) voor conestat alfa (indicatie: behandeling van acute aanvallen van angio-oedeem bij volwassenen en adolescenten met erfelijk angio-oedeem als gevolg van C1-esteraseremmerdeficiëntie), kan Pharming nu bevestigen dat cumulatief 268 patiënten zijn blootgesteld aan conestat alfa in het klinische programma.

Ongeveer 2400 patiënten hebben conestat alfa commercieel voorgeschreven gekregen met meer dan 93.600 post-marketing doses toegediend zonder enige wijziging in het risico-batenprofiel.

51 meldingen zijn gedaan met betrekking tot het gebruik van conestat alfa tijdens zwangerschap of borstvoeding.

Uit de evaluatie van deze nieuwe informatie zijn geen belangrijke risico's voor de moeder of de baby naar voren gekomen met betrekking tot het gebruik van conestat alfa tijdens zwangerschap of borstvoeding.

Proefpersonen die met rhC1INH (conestat alfa) worden behandeld lopen het risico op een locale of systemische allergische reactie. Proefpersonen met een medische voorgeschiedenis van allergie voor konijnen of van konijn afgeleide producten, zoals rhC1INH (conestat alfa), zijn uitgesloten van deelname.

Om het risico op allergische reacties op rhC1INH (conestat alfa) te minimaliseren, zullen proefpersonen die met rhC1INH (conestat alfa) worden behandeld, worden gecontroleerd op symptomen die duiden op een allergische reactie. Alle studie medicatie zal in het ziekenhuis worden toegediend en alle proefpersonen zullen tenminste 2 uur na toediening van de eerste studie medicatie geobserveerd worden. Voor de volgende injecties met studie medicatie worden de proefpersonen tenminste 1 uur geobserveerd.

Tijdens het onderzoek kan er nieuwe informatie beschikbaar komen die de voortzetting van het onderzoek beïnvloed. De sponsor en de onafhankelijke DSMB zal daarom de verzamelde data van de proefpresonen gedurende het onderzoek monitoren en evalueren om zo de veiligheid van de deelnemers te waarborgen.

Contactpersonen

Publiek

Pharming Technologies B.V.

Darwinweg 24
Leiden 2333 CR
NL

Wetenschappelijk

Pharming Technologies B.V.

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. In het ziekenhuis opgenomen zwangere vrouwen, leeftijd ≥ 18 jaar
2. Eenling-zwangerschap
3. Tussen 27 en 34 weken zwangerschap
4. Diagnose van pre-eclampsie gedefinieerd als hypertensie die zich na 20 weken zwangerschap ontwikkelt met daarnaast de presentatie van een van de volgende aandoeningen die niet eerder aanwezig waren:
 - a. Proteïnurie (urineproteïne / creatinine ≥ 30 mg / mmol [0,3 mg / mg] of ≥ 300 mg / dag of minstens 1 g / l ['2+'] bij het testen van de urine)
 - b. Andere maternale orgaanstoornissen:
 - nierinsufficiëntie (creatinine ≥ 90 Umol / l)
 - gerelateerd aan de lever (verhoogde transaminasen - minstens tweemaal bovengrens van normaal $\pm$ rechtsbovenkwadrant of epigastrische buikpijn)
 - neurologische complicaties (voorbeelden zijn eclampsie, veranderde mentale toestand, blindheid, beroerte, of vaker hyperreflexie wanneer dit gepaard gaat met clonus, ernstige hoofdpijn wanneer dit gepaard gaat met hyperreflexie, aanhoudend visueel scotoom)
 - hematologische complicaties (trombocytopenie - aantal bloedplaatjes onder 150.000 / dL, hemolyse))
 - c. Uteroplacentale disfunctie
 - groeiachterstand van de foetus
5. Schriftelijke toestemming gegeven.
6. Bereidheid en het vermogen om te voldoen aan alle protocolprocedures.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Dreigend Foetale sterfte - afwezigheid van end-diastolische arteriële stroom, pathologisch CTG
2. Een bekende foetale afwijking
3. Patiënten met de diagnose erfelijk angio-oedeem (HAE)
4. Medische voorgeschiedenis van allergie voor konijnen of van konijnen afgeleide producten (inclusief conestat alfa)
5. Behandeling met een onderzoeksmedicijn tijdens de huidige zwangerschap
6. Patiënt met bekende chronische hypertensie waarvoor behandeling met bloeddrukverlagers nodig is.
7. Patiënt met afwijkingen in hun stollingssysteem voor de zwangerschap.
8. Patiënt met bekende nier- en / of leverafwijking voor de zwangerschap
9. Patiënt met een historie van kwaadaardige tumoren (behalve indien genezen verklaard of in remissie gedurende ten minste 5 jaar)
10. Medische geschiedenis van transplantaties van organen
11. Ongecontroleerde diabetes, gedefinieerd als HbA1C > 7%
12. Momenteel behandeld met statines
13. Elke andere voorwaarde of behandeling die, naar de mening van de Onderzoeker, de evaluatie van de studiedoelstellingen zou kunnen verstoren

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	03-06-2019
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ruconest
Generieke naam:	conestat alfa
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2018-002904-14-NL
CCMO	NL67087.000.19