

Conestat alfa (Ruconest®) behandeling voor het voorkómen van angio-oedeem aanvallen bij patiënten met angio-oedeem met onbekende oorzaak

Gepubliceerd: 06-04-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het primaire doel van deze exploratieve studie is om te testen of profylactische behandeling met conestat alfa de aanvalsfrequentie van angio-oedeem bij patiënten met idiopathisch non-histaminerg verworven angio-oedeem vermindert. Secundaire doelen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Angio-oedeem en urticaria
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49738

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Conestat alfa profylaxe voor InH-AAE (CAPI)

Aandoening

- Angio-oedeem en urticaria

Synoniemen aandoening

angio-oedeem, Idiopathisch non-histaminerg verworven angio-oedeem

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Pharming Group, Pharming Group N.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Angio-oedeem, Conestat alfa, Idiopathisch non-histaminerg verworven angio-oedeem, InH-AAE, Ruconest

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van deze studie is de gemiddelde maandelijkse aanvalsfrequentie gedurende de 8-weekse behandelperiode zoals gerapporteerd op het AAS formulier.

Dit eindpunt zal worden vergeleken met de door de patiënt gerapporteerde aanvalsfrequentie over de afgelopen 6 maanden (primary outcome), de gemiddelde maandelijkse aanvalsfrequentie tijdens de 8-weekse observatieperiode.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn veranderingen in ziekteactiviteit, kwaliteit van leven en het ontstaan van adverse events. Daarnaast zal worden gezocht naar associatie tussen biomarkerlevels en ziekte-ernst, ziektemechanisme, respons op behandeling en veiligheid.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Conestat alfa, een recombinant humaan C1esterase remmer (C1INH), is een effectieve behandeling voor acute aanvallen van angio-oedeem bij patiënten met erfelijk angio-oedeem (HAE) gebaseerd of C1INH deficiëntie. C1INH remt het contact systeem, deze enzymatische cascade produceert bradykinine. Bradykinine medieert zwelling tijdens angio-oedeem aanvallen bij HAE. Een andere mediator van angio-oedeem is histamine. Histamine wordt gezien als de veroorzaker van angio-oedeem aanvallen in patiënten met chronisch spontaan urticaria, antihistaminica kunnen hierbij werkzaam zijn. In het geval van idiopathisch angio-oedeem is de mediator onbekend, patiënten die niet reageren op

anti-histaminica worden gediagnosticeerd met idiopathisch non-histaminerg angio-oedeem (InH-AAE). De anti-IgE biological Omalizumab is recent goedgekeurd voor de behandeling van chronisch spontaan urticaria, de diagnose InH-AAE valt onder dit ziektebeeld. De effectiviteit van Omalizumab bij InH-AAE is nog niet onderzocht.

InH-AAE wordt mogelijk veroorzaakt door bradykinine, echter biomarkers om vast te stellen of bradykinine inderdaad betrokken is zijn niet beschikbaar. Case reports beschrijven dat angio-oedeem bij patiënten met InH-AAE goed reageert op medicatie voorgeschreven bij HAE. Op het moment is de noodzaak voor nieuwe behandel mogelijkheden voor InH-AAE patiënten groot. Door het voorkomen van bradykinine productie zou conestat alfa profylactisch kunnen werken bij InH-AAE.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze exploratieve studie is om te testen of profylactische behandeling met conestat alfa de aanvalsfrequentie van angio-oedeem bij patiënten met idiopathisch non-histaminerg verworven angio-oedeem vermindert. Secundaire doelen zijn effecten van conestat alfa op de ziekteactiviteit, kwaliteit van leven en het vaststellen van de veiligheid van het middel. Daarnaast worden potentiële nieuwe biomarkers voor bradykinine productie onderzocht.

Onderzoeksopzet

Het betreft een mono-center, open label, ongecontroleerde exploratieve interventiestudie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers worden twee keer per week behandeld met 50IU/kg conestat alfa (max 4200 IU) intravenous voor een periode van 8 weken. Vier weken voor, tijdens de 8-weekse behandelperiode, en vier weken na behandeling wordt de aanvalsfrequentie gerapporteerd. Tevens worden bloedsamples afgenomen voor biomarkeronderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Er is op dit moment onvoldoende effectieve therapie beschikbaar voor InH-AAE, conestat alfa therapie zou een mogelijke behandelingsoptie kunnen zijn. Studies in erfelijk angio-oedeem en gezonde controles bieden uitgebreide informatie omtrent veiligheid. Conestat alfa is, over het algemeen, veilig en wordt goed verdragen. Dit is aangetoond in meerdere studies met HAE patiënten en gezonde vrijwilligers.

Er wordt van patiënten gevraagd of zij dagelijks een zeer beknopte angio-oedeem activiteitsscore in willen vullen waarmee de aanvalsfrequentie en ziekte ernst

over de periode van 16 weken wordt bijgehouden. Daarnaast wordt de kwaliteit van leven gescored aan de hand van vragenlijsten.

Tijdens de studie wordt op 6 momenten bloed afgenomen, vier keer kan hiervoor de naald voor iv toediening van het studiemiddel worden gebruikt, 2 keer moet een venapunctie worden uitgevoerd.

Wij schatten het risico van deze interventie voor de deelnemers laag, wel vraagt deelname aan de studie een flinke tijdsinvestering. Er worden alleen patiënten met een hoge aanvalsfrequentie geïnccludeerd. Deze sub-populatie heeft de grootste kans op voordeel bij de studie en zouden ook in aanmerking komen voor tweewekelijkse behandeling als conestat alfa behandeling voor deze indicatie beschikbaar zou zijn. Bovendien kan het effect op maandelijkse aanvalsfrequentie in deze subpopulatie sneller zichtbaar worden wat de relatief korte behandelduur van twee maanden mogelijk maakt.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584CX
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)

Leeftijd * 18 jaar, Diagnose idiopathisch non-histaminerg verworven angio-oedeem (InH-AAE) waarbij *non-histaminerg* als volgt is gedefinieerd: onvoldoende effect van behandeling met antihistaminica met maximaal 4 keer de standaard dosis (stap 2 in CSU-behandelingsprotocol), gedefinieerd als het voorkomen van doorbraak aanvallen. , Minimale aanvalsfrequentie van 2 per maand gedurende de afgelopen 6 maanden ondanks behandeling met anti-histaminica; met ten minste één angio-oedeem aanval in de maand voorafgaande aan studie-inclusie. , Getekend informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Aanwezigheid van recidiverend urticaria bij angio-oedeem. Hierbij wordt urticaria gedefinieerd als recidiverende, jeukende kwaddels die snel opkomen en weer verdwijnen (<24h). Een incidentele, door de patiënt gerapporteerde kwaddel, ongerelateerd aan angio-oedeem, wordt niet beschouwd als exclusie criterium. , - Een andere diagnose dan InH-AAE is meer waarschijnlijk, bijv. geneesmiddelen-overgevoeligheid, HAE of mastocytose.

- ACE-gebruik in de afgelopen 6 maanden. , - Behandeling met add on therapie Omalizumab (wash-out periode van 2 maanden) in de twee maanden voor visit 1., - Behandeling met add on therapie cyclosporine (wash-out periode van 1 maand) voor visit 1., - Behandeling met add on therapie methotrexaat, azathioprine of mycophenol zuur (wash-out periode van 3 maanden) voor visit 1., - Voorgeschiedenis suggestief voor konijnenallergie of allergie voor van konijnen verkregen producten (zoals conestat alfa). , - Actieve zwangerschapswens, zwangerschap en momenteel borstvoeding gevend. , - Onvermogen te kunnen voldoen aan de studieprocedures. , - Aanwezigheid van klinisch significante aandoeningen die kunnen interfereren met de interpretatie van de studie en de veiligheid van de patiënt bijv. ernstig verminderde nier of lever functie, actieve maligniteit of behandeling voor maligniteit, anders dan niet-melanoom huidkanker. , - Deelname aan een klinische geneesmiddelenstudie of hulpmiddelen studie in de afgelopen 30 dagen voor screening. , - C4 waarden lager dan 0.10 g/L. In dit geval is eerst aanvullend onderzoek nodig om de diagnose HAE uit te

sluiten middels het herhalen van C4 bepaling en bepaling van C1-esteraseremmer functie.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-03-2018
Aantal proefpersonen:	10
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:	06-04-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2017

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	EUCTR2016-005083-34-NL
CCMO	NL60248.041.16