

Werkzaamheid en veiligheid van canakinumab in Schnitzler syndroom

Gepubliceerd: 15-10-2010 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Primair: Bepalen of IL-1B inhibitie door Canakinumab effectief is in de behandeling van Schnitzler syndroom
Secundair: 1. Bepalen van het effect van canakinumab op activiteit Schnitzler syndroom (klinische parameters en inflammatoire biomarkers zoals...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Hematologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON34354

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Canakinumab in Schnitzler syndroom

Aandoening

- Hematologische aandoeningen NEG
- Immuunstoornissen NEG
- Angio-oedeem en urticaria

Synoniemen aandoening

Schnitzler syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: VIDI stipendium AS, Novartis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Anti-IL-1, Canakinumab, Schnitzler syndroom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Complete of klinische remissie op dag 14.

Secundaire uitkomstmaten

1. Complete of klinische remissie op Dag 3 and Dag 7
2. De preventie van ziekterugkeer in patienten die in complete remissie waren op Dag 14
3. De verandering van biomarkers (CRP en SAA) en klinische parameters (physician and patient global assessment of disease activity) tijdens de behandeling en follow-up periode
4. Tijd tot terugkeer ziekte na de laatste canakinumab dosis
5. Veiligheid en verdraagbaarheid en farmacokinetiek en - dynamiek eigenschappen van canakinumab bij de behandeling van patienten met Schnitzler syndroom.

Explorerend:

1. Veranderingen in de kwaliteit van leven, gemeten met de RAND-36, een gemodificeerde versie van de Medical Outcome Short Form (36) Health Survey (SF-36®).
2. Optimale canakinumab dosis en frequentie in patienten met Schnitzler syndroom

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Schnitzler syndrome is een ernstige ontstekingsziekte en wordt gekarakteriseerd door chronische urticaria, koorts, gewrichts- en botpijnen een monoclonale gammopathie. Tot op heden is de enige zeer effectieve behandeling anakinra, een interleukine-1 receptor antagonist. Echter, dit geneesmiddel is niet geregistreerd voor gebruik bij Schnitzler syndroom en het moet dagelijks geïnjecteerd worden, wat oncomfortabel en onpraktisch is. Daarom zijn andere anti-IL-1 behandelingen nodig. Canakinumab is een langwerkende monoclonale antistof tegen IL-1 β die is geregistreerd voor tweemaandelijks gebruik in de zeldzame autoinflammatoire ziekte Cryopyrin-associated periodic syndrome. Onze hypothese is dat het ook effect zal hebben in Schnitzler syndroom.

Doel van het onderzoek

Primair: Bepalen of IL-1B inhibitie door Canakinumab effectief is in de behandeling van Schnitzler syndroom

Secundair:

1. Bepalen van het effect van canakinumab op activiteit Schnitzler syndroom (klinische parameters en inflammatoire biomarkers zoals C-reactive protein and serum amyloid A).
2. Bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van canakinumab in de behandeling van patienten met Schnitzler syndroom.
3. Bepalen van de PK/PD eigenschappen van canakinumab door meting canakinumab en IL-1beta bloedspiegels.

Explorerend:

1. Veranderingen in de kwaliteit van leven, gemeten met de RAND-36, een gemodificeerde versie van de Medical Outcome Short Form (36) Health Survey (SF-36®).
2. Optimale canakinumab dosis en frequentie in patienten met Schnitzler syndroom

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label effectiviteits- en veiligheidsstudie met een behandelgroep zonder controles van 6 maanden met maandelijks subcutane canakinumab injections in patienten met actief Schnitzler syndroom, met een maximum periode van 6 maanden observatie na het stoppen met de behandeling. Dosis: Canakinumab 150mg/month (or 2mg/kg/maand voor patienten <40kg).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Maandelijks een subcutane injectie met 150mg Canakinumab.

Inschatting van belasting en risico

Vanwege specifieke overeenkomsten tussen CAPS en Schnitzler syndrome, bijv. chronische urticaria en systemische ontsteking en complete remissie van symptomen door behandeling met anakinra, verwachten we dat canakinumab eveneens erg actief zal zijn in Schnitzler syndroom. Dit zou de last van dagelijkse anakinra-injecties weghalen, en meer inzicht bieden in welke cytokines - IL-1 α en/of IL-1 β - betrokken zijn bij de pathofysiologie van Schnitzler syndroom. Een belangrijk verschil tussen anakinra en canakinumab is namelijk dat anakinra het effect van zowel IL-1 α als IL-1 β blokkeert, terwijl canakinumab specifiek IL-1 β blokkeert. Theoretisch gezien zou canakinumab ook minder bijwerkingen kunnen hebben doordat het specifieker aangrijpt. Tot nu toe is het niet duidelijk of blokkade van IL-1 β even effectief is als blokkade van zowel IL-1 α en IL-1 β in Schnitzler syndrome. Het is daarom belangrijk dit uit te zoeken. Interleukin -1 blokkade kan mogelijk immuunreacties tegen infecties belemmeren. Klinische data van anakinra en rilanocept toonden aan dat er een licht verhoogd risico is van infecties, met de meerderderheid bovenste-luchtweginfecties. Andere bijwerkingen van canakinumab kunnen zijn: maagdarmklachten, zoals buikpijn, en duizeligheid. Er zijn geen sterftegevallen toegeschreven aan het gebruik van canakinumab. Men zou aan het gebruik van een ontstekingsremmer kunnen twijfelen in een ziekte waarbij 12% van de patiënten een lymfoproliferatieve aandoening krijgt na 10 jaar symptomatische ziekte (de Koning et al., 2007). Echter, we verwachten eerder een beschermend effect van anti-IL-1 behandeling, als het al invloed heeft, aangezien een recent studie aantoonde dat in patiënten met smoldering of indolent multiple myeloom, behandeling met IL-1 remmers de myeloom proliferatiesnelheid en CRP concentraties verminderde in degenen die er baat bij hadden (Lust et al., 2009). Voor verdere informatie verwijzen we naar de Canakinumab Investigator's Brochure Ed 7.

Patiënten worden verzocht 12-15 maal op de poli te komen en een dagboek in te vullen van symptomen en potentiële bijwerkingen. 12-15 bloedmonsters zullen worden afgenomen van 20-60 ml. Voor aanvang van de studie moeten patiënten stoppen met hun anakinra-behandeling; we verwachten dat symptomen terugkeren binnen 72 uur na het stoppen. Zodra ze symptomen hebben, zal begonnen worden met canakinumab behandeling. 'Rescue'-behandeling zal worden toegepast indien canakinumab niet zo effectief is als anakinra; als de behandeling niet effectief is, gaan patiënten terug naar hun eerdere behandelingschema van anakinra.

Het grote voordeel van deze studie is, dat indien canakinumab even effectief is als anakinra, men maar een subcutane injectie per maand hoeft te krijgen in plaats van dagelijks. Indien canakinumab goed blijkt te werken, zullen stappen ondernomen worden om registratie van canakinumab als weesgeneesmiddel bij het gebruik bij Schnitzler syndroom.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
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. Patienten met de diagnose Schnitzler syndroom volgens de criteria (zie tabel 1 protocol).
2. Een partiele of complete klinische respons en CRP normalisering tijdens behandeling met de IL1 receptor antagonist anakinra
3. Actief Schnitzler syndroom (indien van toepassing na stoppen huidige behandeling) bij het starten van de behandeling met canakinumab.
4. Mannelijke en vrouwelijke patienten van minimaal 18 jaar oud.
5. Patient heeft van tevoren geïnformeerd toestemming (informed consent) gegeven

6. Negatieve QuantiFERON test of negatieve Purified Protein Derivative (PPD) / Mantoux test (< 5 mm induratie) bij screening of binnen 1 maand voor de screening. Patienten met een positieve PPD test ($\geq$ 5 mm induratie) bij screening kunnen alleen worden toegelaten indien ze of en negatieve thoraxfoto of een negatieve QuantiFERON test hebben.
7. Adequate anticonceptie in premenopausale vrouwen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
2. Immuungecompromiteerd zijn, inclusief een positieve HIV test bij screening (ELISA en Western blot).
3. Levende vaccins binnen 3 maanden voor de start van de studie, gedurende de studie, en tot 3 maanden na de laatste dosis
4. Significante medische condities, die volgens de Investigator de patiënt zouden excluderen van deelname aan deze studie
5. Ziektegeschiedenis met herhaaldelijke en/of bewijs van actieve bacteriële, schimmel, of virale infectie(s)
6. Gebruik van andere medicatie ter controle van de symptomen van actief Schnitzler syndroom.
7. Corticosteroïden > 0.1 mg/kg/dag in de week voor het eerste bezoek
8. Gebruik van de volgende therapieën:
 - Anakinra binnen 24 uur voor het eerste bezoek
 - Rilonacept binnen 1 week voor het eerste bezoek
 - Tocilizumab binnen 3 weken voor het eerste bezoek
 - Etanercept binnen 4 weken voor het eerste bezoek
 - Adalimumab binnen 8 weken voor het eerste bezoek
 - Infliximab binnen 12 weken voor het eerste bezoek
 - Rituximab binnen 26 weken voor het eerste bezoek
 - Leflunomide binnen 4 weken voor het eerste bezoek. Documentatie van de afronding van een volledige cholestyramine eliminatiebehandeling na het meest recente leflunomidegebruik is benodigd.
 - Thalidomide binnen 4 weken voor het eerste bezoek
 - Cyclosporine binnen 4 weken voor het eerste bezoek
 - Intraveneuze immunoglobuline (i.v. Ig) binnen 8 weken voor het eerste bezoek
 - 6-Merceptopurine, azathioprine, cyclophosphamide, of chlorambucil binnen 12 weken voor het eerste bezoek
 - Dapsone, mycophenolate mofetil binnen 3 weken voor het eerste bezoek
 - Growth hormone binnen 4 weken voor het eerste bezoek
 - Corticosteroïden (oraal prednison (of equivalent)) > 1.0 mg/kg/dag (of meer dan het maximum van 60 mg/dag voor kinderen zwaarder dan 60 kg) binnen 3 dagen voor het eerste bezoek
 - Intra-articulaire, peri-articulaire or intramusculaire corticosteroidinjecties binnen 4 weken voor het eerste bezoek
 - Andere onderzoeksgebonden biologicals binnen 8 weken voor het eerste bezoek

9. Overgevoeligheid voor canakinumab of gelijksoortige medicijnen

10. Ernstige comorbiditeit (zoals beoordeeld door de onderzoeker)

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	20-12-2010
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ilaris
Generieke naam:	Canakinumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2010

Soort: Eerste indiening
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	EUCTR2010-021166-30-NL
CCMO	NL32191.091.10