

Das I.M.P.A.C.T. Studienprogramm zur Behandlung des hereditären Angioödems mit humanem C1-Esterase-Inhibitor

Ergebnisse einer globalen, randomisierten, placebo-kontrollierten Multizenterstudie der Phase II/III zur Dosisbestimmung bei akuten Attacken im Bauchraum und Gesicht (I.M.P.A.C.T.1) sowie der offenen Folgestudie bei Attacken an allen Körperstellen (I.M.P.A.C.T.2)

Vorgestellt auf dem 13. Treffen der Europäischen Gesellschaft für Immundefizienzsyndrome (ESID) in s'Hertogenbosch, Niederlande, 16.–19. Oktober 2008

Zusammenfassung der Poster P220A und P220B

Kiessling P, Levy R et al.

C1 esterase inhibitor standard therapy for acute attacks of hereditary angioedema: interim analysis of an ongoing, prospective, open label study in North America (I.M.P.A.C.T.2)

Kiessling P, Craig T et al.

Treatment of hereditary angioedema with human C1 esterase inhibitor: results of a global, multicenter, randomized, placebo-controlled, phase II/III dose finding study (I.M.P.A.C.T.1)

Clin Exp Immunol 2008; 154 (Suppl.1), 143

**In beiden Studien des I.M.P.A.C.T.-
Programms war Berinert® P hoch wirksam:**

- Eine Einzeldosis Berinert® P von 20 E/kg KG führte zu einem schnellen Wirkungseintritt innerhalb von 30 Minuten.
- Der schnelle Wirkungseintritt erfolgte unabhängig von der Lokalisation und vom Schweregrad der Attacke.
- Die Wirkung von Berinert® P war langanhaltend.
- Es wurde kein Wiederaufflammen der Attacke beobachtet.
- Die Therapie mit Berinert® P erwies sich als sicher und gut verträglich.

Zusammenfassung

Zusammenfassung

Hintergrund: Die C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH) Ersatztherapie ist international etabliert zur Behandlung akuter Attacken des hereditären Angioödems (HAE).

Methoden: I.M.P.A.C.T.1 ist eine doppelblinde placebo-kontrollierte Studie der Phase II/III mit 125 Teilnehmern zur Dosisbestimmung und zur Wirksamkeit und Sicherheit des gereinigten C1-INH-Konzentrats Berinert® P (CSL Behring, Marburg, Deutschland) bei der Behandlung einzelner, akuter HAE-Attacken im Bauchraum und Gesicht. Das Primärziel war der Nachweis, dass Berinert® P den Zeitraum bis zum Einsetzen der Symptomlinderung bei HAE-Attacken im Vergleich zu Placebo verkürzt. Ein Sekundärziel war der Vergleich von Berinert® P in den Dosierungen von 10 und 20 Einheiten/kg (E/kg) mit Placebo. Die Folgestudie I.M.P.A.C.T.2 mit 39 Teilnehmern untersuchte Berinert® P in einer Dosierung von 20 E/kg zur Behandlung multipler HAE-Attacken in allen Körperregionen.

Ergebnisse: In I.M.P.A.C.T.1 führten 20 E/kg Berinert® P zu einer hochsignifikanten Reduktion des medianen Zeitraums bis zum Einsetzen der HAE-Symptomlinderung (30 Minuten) im Vergleich zu Placebo (90 Minuten) ($p = 0,003$). Bei einer Dosis von 10 E/kg war der mediane Zeitraum bis zum Einsetzen der Symptomlinderung (70 Minuten) nur etwas kürzer als mit Placebo und nicht signifikant. Für die 355 Attacken, die in I.M.P.A.C.T.2 behandelt wurden, betrug der mediane Zeitraum bis zum Einsetzen der Symptomlinderung weniger als 32 Minuten bei Attacken an Kehlkopf, Bauch, Gesicht und Gliedmaßen. In keiner der beiden Studien wurden arzneimittelbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gemeldet, und die Behandlung war gut verträglich.

Schlussfolgerungen: Die C1-INH-Ersatztherapie mit Berinert® P ist hochwirksam und gut verträglich zur Behandlung akuter HAE-Attacken in allen Körperregionen einschließlich der Gliedmaßen. Die Untersuchungen zur Dosisbestimmung zeigen erstmals, dass 20 E/kg die geeignete Dosis Berinert® P zur Behandlung akuter HAE-Attacken ist.

Einleitung, Ziele & Methoden

Einleitung

- Das hereditäre Angioödem (HAE-Typ I und II) ist eine seltene und unter Umständen lebensbedrohliche genetische Erkrankung. Durch einen Mangel des C1-Esterase-Inhibitors (C1-INH) im Blut kommt es zu periodisch auftretenden akuten Ödemen in verschiedenen Körperregionen [1].
- Berinert® P ist ein hoch gereinigtes C1-INH-Konzentrat aus menschlichem Plasma, dessen Virussicherheit durch zwei unabhängige Schritte garantiert ist: Inaktivierung und Entfernung von Viren [2].
- Berinert® P ist seit 1985 auf dem Markt. Es ist die einzige HAE-Therapie, die über 20 Jahre Wirksamkeit und Sicherheit in mehr als 400.000 klinischen Anwendungen nachweisen kann [3].
- In der Studie I.M.P.A.C.T.1 wurde durch den Vergleich von Berinert® P in den Dosierungen von 10 und 20 E/kg mit einem Placebo erstmals eine Dosisbestimmung für ein C1-INH-Konzentrat in der HAE-Therapie durchgeführt.
- Die laufende Studie I.M.P.A.C.T.2 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit bei Mehrfachanwendungen von Berinert® P in der empfohlenen Dosis von 20 E/kg gegen HAE-Attacken in allen Körperregionen, erstmals auch einschließlich Attacken an den Gliedmaßen.

Ziele:

- Es soll gezeigt werden, dass Berinert® P im Vergleich zu einem Placebo den Zeitraum bis zum Einsetzen der Symptomlinderung bei akuten HAE-Attacken in Bauch und Gesicht verkürzt; außerdem soll eine statistisch sichere Dosisempfehlung für Berinert® P ermittelt werden.
- Es soll gezeigt werden, dass Berinert® P im Vergleich zu einem Placebo den Anteil der Teilnehmer mit sich verschlimmernden klinischen HAE-Symptomen verringert.
- Es soll die Wirksamkeit und Sicherheit bei Mehrfachanwendungen von Berinert® P gegen HAE-Attacken in allen Körperregionen untersucht werden.

Methoden:

I.M.P.A.C.T.1:

- Prospektive, multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie der Phase II/III zur Dosisbestimmung mit 125 Teilnehmern im Alter von 6 Jahren, die unter HAE vom Typ I oder II leiden und bereits Bauch- oder Gesichtsattacken hatten.
- Pro Teilnehmer wurde eine akute Bauch- oder Gesichtsattacke behandelt, die sich innerhalb der letzten 5 Stunden zu einer mittelschweren bis schweren Attacke entwickelt hatte. Zur Behandlung wurde eine einzelne intravenöse Dosis Berinert® P (10 oder 20 E/kg) oder ein Placebo verabreicht (Abbildung 1).

I.M.P.A.C.T.2:

- Laufende, offene Folgestudie mit Teilnehmern, die in I.M.P.A.C.T.1 mit Berinert® P oder Placebo behandelt wurden.

- Dieser Zwischenanalyse von I.M.P.A.C.T.2 liegen die Daten von 39 Teilnehmern zugrunde, bei denen insgesamt 355 akute Attacken aller Schweregrade und in allen Körperregionen mit jeweils einer einzelnen intravenösen Dosis Berinert® P von 20 E/kg behandelt wurden (Abbildung 1).
- Entsprechend der üblichen klinischen Praxis gab es keine Vorschriften für die Dauer zwischen Einsetzen der Attacke und Beginn der Behandlung oder für die Anwendung anderer Arzneimittel vor oder nach der intravenösen Verabreichung (einschließlich Notfallmedizin).

Primäre Wirksamkeitsvariable:

- Vom Teilnehmer angegebener Zeitraum vom Beginn der Behandlung bis zum Einsetzen der Symptomlinderung.

Sekundäre Wirksamkeitsvariablen:

- Anteil der Teilnehmer, bei denen sich die Intensität der Symptome zwischen 2 und 4 Stunden nach der Behandlung im Vergleich zum Behandlungsbeginn verstärkte (nur I.M.P.A.C.T.1).
- Anzahl von Episoden mit Erbrechen innerhalb von 4 Stunden nach der Behandlung (nur I.M.P.A.C.T.1).
- Vom Teilnehmer angegebener Zeitraum bis zum vollständigen Verschwinden aller HAE-Symptome, einschließlich Schmerzen.

Sicherheitsevaluierung:

- Unerwünschte Ereignisse (für I.M.P.A.C.T.1 innerhalb der ersten 4 Stunden nach der Behandlung, um die verblindeten Therapiegruppen zu vergleichen).
- Untersuchung der Virussicherheit bis zu 12 Wochen nach der Behandlung im Vergleich zu Behandlungsbeginn.

Ergebnisse

Wirksamkeit – I.M.P.A.C.T.1

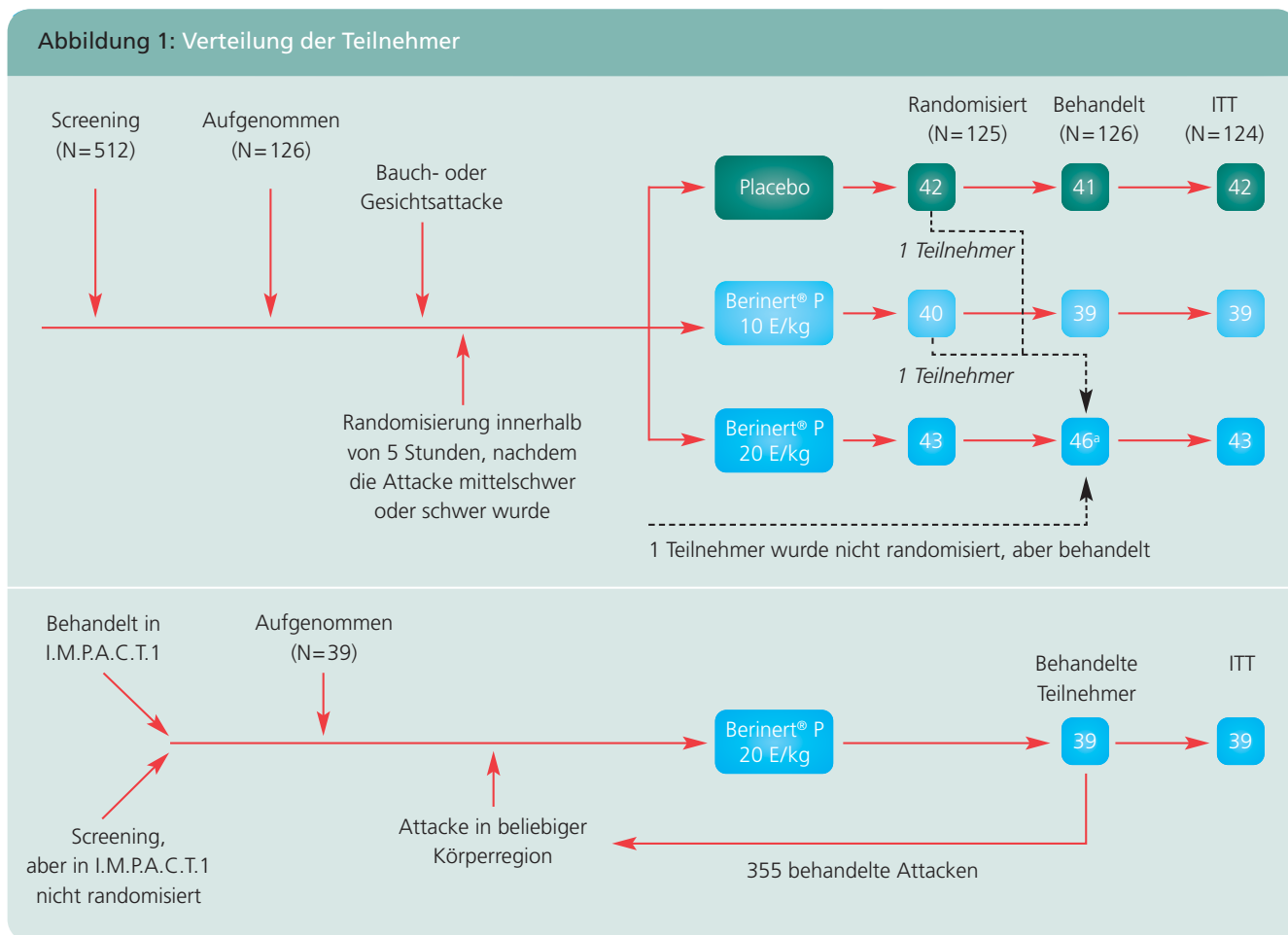
- Berinert® P in einer Einzeldosis von 20 E/kg sorgte für eine hochsignifikante Reduktion des medianen Zeitraums bis zum Einsetzen der HAE-Symptomlinderung im Vergleich zu Placebo (Abbildung 2).
- Im Vergleich zu Placebo war die Reduktion des medianen Zeitraums bis zum Einsetzen der Symptomlinderung unter Berinert® P bei schweren Attacken (810 vs. 30 Min.) größer als bei mittelschweren Attacken (78 vs. 48 Min.).

- Auch für alle sekundären Variablen zeigte sich eine statistisch signifikante Wirksamkeit von Berinert® P in einer Dosierung von 20 E/kg im Vergleich zu Placebo (Tabelle 3).
- Teilnehmer, die mit Berinert® P in einer Dosierung von 20 E/kg behandelt wurden, berichteten über keine durch die Behandlung verschlimmerten Symptome, die zu einer Dosisänderung von Berinert® P geführt hätten. Dies deutet darauf hin, dass kein Wiederaufflammen der Attacke auftrat.

Wirksamkeit – I.M.P.A.C.T.2

- Der mediane Zeitraum bis zum Einsetzen der Symptomlinderung war am kürzesten bei Kehlkopfattacken (25 Minuten), gefolgt von Bauchattacken (26 Minuten) und Gesichtsattacken (32 Minuten) (Abbildung 3).
- Erstmals konnte auch ein schnelles Einsetzen der Symptomlinderung für Attacken der Gliedmaßen gezeigt werden (32 Minuten) (Abbildung 3).

Abbildung 1: Verteilung der Teilnehmer



ITT = intention-to-treat; N = Gesamtteilnehmerzahl.

*Zusätzlich zu den Teilnehmern, die direkt in die Berinert®-P-Gruppe mit 20 E/kg randomisiert wurden, wurde je ein Teilnehmer aus der Placebo- und der Berinert®-P-Gruppe mit 10 E/kg sowie ein nicht-randomisierter Teilnehmer mit Berinert® P in einer Dosierung von 20 E/kg behandelt.

Tabelle 1: Demografische Daten und Werte bei Behandlungsbeginn (ITT-Population)

Parameter	I.M.P.A.C.T.1			I.M.P.A.C.T.2
	Placebo	Berinert® P		Berinert® P
	(N=42)	10 E/kg (N=39)	20 E/kg (N=43)	20 E/kg (N=39)
Geschlecht, Anz. Teilnehmer				
Weiblich	28	26	30	26
Männlich	14	13	13	13
Alter (Durchschnitt in Jahren)	31,5	33,1	34,6	33,9
Alter, Anz. Teilnehmer				
3 bis < 12 Jahre	2	0	1	1
12 bis < 17 Jahre	3	3	4	3
17 bis < 65 Jahre	37	35	35	35
65 Jahre	0	1	3	0
HAE, Anz. Teilnehmer				
Typ I	38	35	35	35
Typ II	4	3	8	3
Unbekannt	0	1	0	1

ITT = intention-to-treat; N = Gesamtteilnehmerzahl.

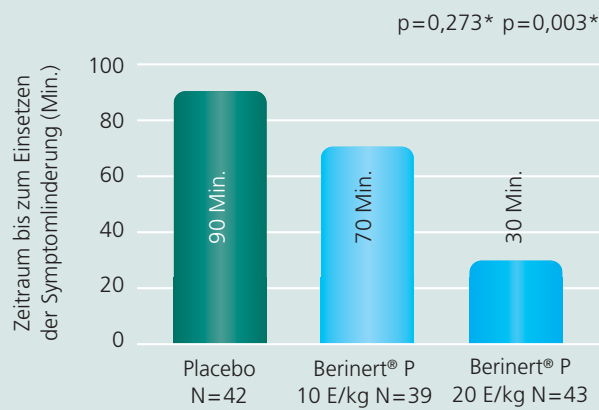
Tabelle 2: Eigenschaften der behandelten HAE-Attacken (ITT-Population)

Parameter	I.M.P.A.C.T.1			I.M.P.A.C.T.2
	Placebo	Berinert® P		Berinert® P
	(N=42)	10 E/kg (N=39)	20 E/kg (N=43)	20 E/kg (N=355)
Art der Attacke, Anz. Teilnehmer^a:				
Bauchraum	33	31	34	242
Gesicht	8	8	9	8
Kehlkopf	0	0	0	10
Gliedmaßen	0	0	0	94
Anderes	1	0	0	1
Intensität der Attacke, Anz. Teilnehmer:				
Leicht	0	0	0	67
Mittelschwer	26	32	27	214
Schwer	16	7	16	74

ITT = intention-to-treat; N = Gesamtanzahl Attacken.

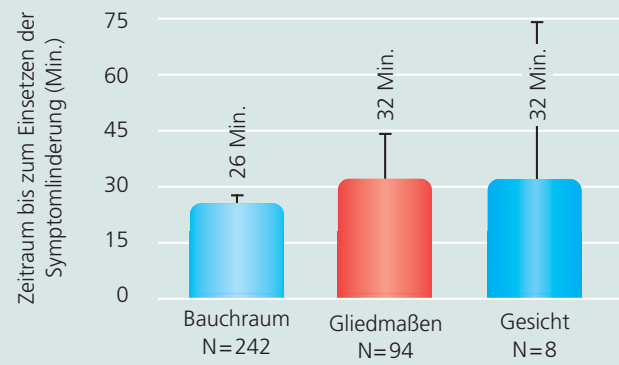
^aIn I.M.P.A.C.T.2 wurden mehrere Attacken behandelt. Ein Teilnehmer kann somit mehr als eine Art der Attacke erlitten haben.

Abbildung 2: I.M.P.A.C.T.1 – Vom Teilnehmer angegebener Zeitraum bis zum Einsetzen der Symptomlinderung aller Attacks (Median, ITT-Population)



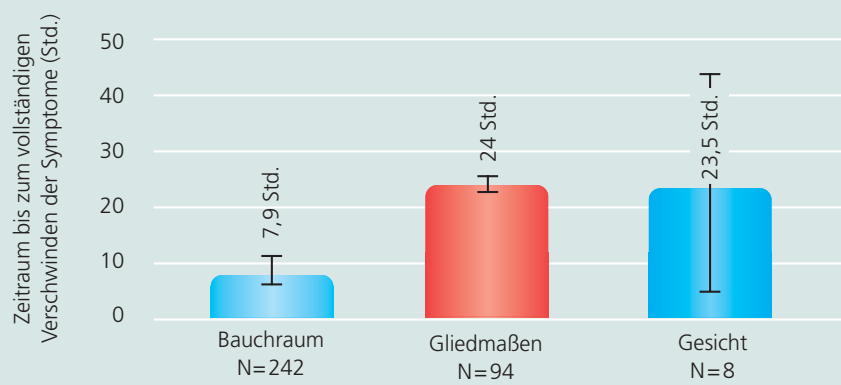
ITT = intention-to-treat; N = Gesamtanzahl behandelter Attacks.
 *Einseitiger Wilcoxon-Test mit zwei Stichproben zum Vergleich mit Placebo. Hinweis: Zeitraum bis zum Einsetzen der Symptomlinderung wurde auf 24 Stunden gesetzt, wenn ein Teilnehmer Notfallstudienmedizin erhalten hat.

Abbildung 3: I.M.P.A.C.T.2 – Vom Teilnehmer angegebener Zeitraum bis zum Einsetzen der Symptomlinderung nach Behandlung mit Berinert® P 20 E/kg, nach Art der HAE-Attacke (Median und 95%-KI, ITT-Population)



KI = Konfidenzintervall; ITT = intention-to-treat; N = Anzahl der Attacks. Hinweis: Ein Teilnehmer hatte eine Attacke, die als „Anderes“ eingestuft wurde.

Abbildung 4: I.M.P.A.C.T.2 – Vom Teilnehmer angegebener Zeitraum bis zum vollständigen Verschwinden aller Symptome nach Behandlung mit Berinert® P 20 E/kg, nach Art der HAE-Attacke (Median und 95%-KI, ITT-Population)



KI = Konfidenzintervall; ITT = intention-to-treat; N = Anzahl der Attacks. Hinweis: Ein Teilnehmer hatte eine Attacke, die als „Anderes“ eingestuft wurde.

- Der mediane Zeitraum bis zum vollständigen Verschwinden der Symptome betrug weniger als 2,5 Stunden bei Kehlkopfattacks, etwa 8 Stunden

bei Bauchattacks und etwa 24 Stunden bei Attacks im Gesicht und an den Gliedmaßen (Abbildung 4).

Sicherheit – I.M.P.A.C.T.1 und I.M.P.A.C.T.2

- In I.M.P.A.C.T.1 war die Inzidenz unerwünschter Ereignisse unter Berinert® P in einer Dosierung von 20 E/kg geringer (19,6 %) als unter Placebo (43,9 %), insbesondere bezüglich Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts im Zusammenhang mit Bauchattacks (10,9 % vs. 31,7 %) (Tabelle 4).
- Auch in I.M.P.A.C.T.2 wurde ein vergleichbares Profil unerwünschter Ereignisse beobachtet.
- Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gemeldet, die sich auf das Studienpräparat zurückführen ließen.
- Bezüglich der Virussicherheit wurden während der Studien keine bestätigten Serokonversionen festgestellt.

Tabelle 3: I.M.P.A.C.T.1 – Ergebnisse der sekundären Wirksamkeitsvariablen (ITT-Population)

Parameter	Statistik	Placebo (N=42)	Berinert® P		P-Wert 20 E/kg – Placebo
			10 E/kg (N=39)	20 E/kg (N=43)	
Teilnehmer, bei denen sich die Intensität der Symptome zwischen 2 und 4 Stunden nach der Behandlung verschlechterte	%	31,0	31,0	4,7	0,001 ^a
Anzahl von Episoden mit Erbrechen innerhalb von 4 Stunden nach der Behandlung	Durchschnitt Median	0,8 0	0,2 0	0,1 0	0,033 ^b
Vom Teilnehmer angegebener Zeitraum bis zum vollständigen Verschwinden aller HAE-Symptome, einschließlich Schmerzen (Stunden) ^c	Median	7,79	20,00	4,92	0,024 ^d

ITT = intention-to-treat; N = Gesamtanzahl Attacken.

^aFisher-Exakt-Test; ^beinseitiger Wilcoxon-Test; ^ceinschließlich Einsatz von Notfall-Studienmedizin und Analgetika/Antiemetika/offenem C1-INH/frisch eingefrorenem Plasma während der ersten 4 Stunden nach der Behandlung. Fehlende Werte wurden auf den maximalen Zeitraum bis zum vollständigen Verschwinden (d.h. 1486 Stunden) gesetzt; ^dexplorativer Test.

Tabelle 4: Zusammenfassung unerwünschter Ereignisse, unabhängig vom Zusammenhang mit dem Studienpräparat (Sicherheits-Population)

Anzahl der Teilnehmer	I.M.P.A.C.T.1 ^a		I.M.P.A.C.T.2
	Placebo (N=41)	Berinert® P 20 E/kg (N=46)	Berinert® P 20 E/kg (N=39)
Alle unerwünschten Ereignisse	18	9	16
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0	0	2
Unerwünschte Ereignisse, die zum endgültigen Absetzen des Studienpräparats führten	0	0	0
Häufigste unerwünschte Ereignisse ^b			
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts	13	5	4
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3	2	4
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	4	1	2
Erkrankungen des Nervensystems	2	2	5
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0	0	8
Verschlimmerung der HAE-Symptome	0	0	3

N = Gesamtteilnehmerzahl

^a Es werden nur unerwünschte Ereignisse zusammengefasst, die innerhalb der ersten 4 Stunden nach der Behandlung auftraten, um einen Vergleich zwischen den verblindeten Therapiegruppen zu ermöglichen.

^b > 1 Teilnehmer pro Standardbegriff in jeglicher Organklasse in einer der beiden Studien.

Schlussfolgerungen

- I.M.P.A.C.T.1 ist die erste Studie zur Dosisbestimmung, die eine statistisch abgesicherte Dosisempfehlung für ein C1-INH Konzentrat zur Behandlung akuter HAE-Attacken liefert.
- I.M.P.A.C.T.2 hat gezeigt, dass Berinert® P für ein schnelles Einsetzen der Symptomlinderung bei Attacken in allen Körperregionen sorgt, erstmals auch einschließlich Attacken der Gliedmaßen.
- In beiden Studien war Berinert® P in einer Einzeldosis von 20 E/kg hochwirksam und führte zum Einsetzen der Symptomlinderung innerhalb von 30 Minuten, ohne dass ein Wiederaufflammen der Attacke beobachtet wurde.
- Die Wirksamkeit von Mehrfachanwendungen in I.M.P.A.C.T.2 deutet auf eine anhaltende Wirksamkeit von Berinert® P mit 20 E/kg hin, die in I.M.P.A.C.T.1 gezeigt wurde.
- In Übereinstimmung mit dem internationalen Konsens-Algorithmus von 2007 [3] liefern die Ergebnisse dieser Studien geeignete Informationen, die für weitere Erkenntnisse über die HAE-Behandlung benötigt werden.
- Berinert® P hat sich als sicher und gut verträglich erwiesen, womit auch das hervorragende Sicherheitsprofil bestätigt wurde, das sich bereits in mehr als 20 Jahren klinischer Anwendung gezeigt hatte.

Literaturangaben

1. Bernstein J: Hereditary angioedema: a current state of the art review, II: historical perspective of non-histamine-induced angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(1) Suppl 2:2-3.
2. Juers M, Groener A. Virus safety of current plasma-derived C1-INH: the Aventis Behring experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114,S96-S98.
3. Bowen T, Cicardi M, Bork K, et al. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, VII: Canadian Hungarian 2007 International Consensus Algorithm for the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(1 Suppl 2):S30-40.

Sponsor der Studie: CSL Behring, Marburg, Deutschland