

EEN DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD, GERANDOMISEERD ONDERZOEK NAAR DE WERKZAAMHEID EN VEILIGHEID VAN VIASKIN® PEANUT BIJ DE BEHANDELING VAN PINDA-ALLERGIE BIJ KINDEREN EN VOLWASSENEN

Gepubliceerd: 22-06-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

- het bepalen van de werkzaamheid van diverse doses van Viaskin® Peanut; • het evalueren van de veiligheid van een langdurige epicutane immunotherapie (EPIT) met Viaskin® Peanut.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Voedselintolerantiesyndromen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39142

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

VIPES

Aandoening

- Voedselintolerantiesyndromen

Synoniemen aandoening

pinda-allergie

Betreft onderzoek met

1 - EEN DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD, GERANDOMISEERD ONDERZOEK NAAR DE WERKZAAM ...
2-05-2025

Ondersteuning

Primaire sponsor: DBV Technologies

Overige ondersteuning: DBV Technologies

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dubbelblind, pinda-allergie, placebo, Viaskin

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid is het percentage patiënten dat voor elke actieve behandeling ten opzichte van placebo een reactie vertoont op de behandeling. Een patiënt die een reactie vertoont op de behandeling wordt omschreven als een patiënt die een pinda-eiwitopwekkende dosis van 1.000 mg of meer pinda-eiwitten krijgt op basis van de uitslagen van de pindaprovocatie met DBPC na een behandeling van 12 maanden of een patiënt met een ≥ 10 -voudige toename van de opwekkende dosis na 12 maanden, ten opzichte van de aanvankelijke opwekkende dosis.

Secundaire uitkomstmaten

De volgende secundaire eindpunten voor de werkzaamheid zullen worden beoordeeld:

1. De gemiddelde opwekkende doses van pinda-eiwitten in maand 12 voor de groep van 50 µg, 100 µg en 250 µg versus de placebogroep.
2. De gemiddelde cumulatieve reactieve dosis van pinda-eiwitten in maand 12 voor de groep van 50 µg, 100 µg en 250 µg versus de placebogroep.

3. De verandering van ernst van symptomen die worden opgewekt tijdens de DBPCFC*s met pinda tussen die bij aanvang en die in maand 12 plaatsvindt voor elke behandelgroep. De symptomen worden ingedeeld volgens de Oral Food Challenge (OFC) Symptom Score Sheet (Bijlage 3), beschreven in het Work Group Report over OFC-tests (1).

4. Tijd waarop het allereerste objectieve symptoom verschijnt tijdens de DBPCFC in maand 12 in de groepen van 50 µg, 100 µg en 250 µg versus de placebogroep

5. De verandering in eindpunttitratie voor pinda volgens de huidtest tijdens de baseline en in maand 3, 6 en 12.

6. De verandering in pindaspecifieke IgE- en immuunglobuline G subtype 4 (IgG4)-waarde tijdens de baseline en in maand 3, 6 en 12.

7. Het verband tussen de aanwezigheid van een of meerdere bestanddelen van pinda-eiwit en de respons op een immunotherapie met Viaskin® Peanut.

8. De gemiddelde x-voudige reductie van basofiele activatie, beoordeeld aan de hand van CD203c-expressie, in maand 3, 6 en 12. Deze resultaten zullen worden gecorreleerd met het primaire criterium voor werkzaamheid.

9. Het primaire eindpunt op het vlak van werkzaamheid voor elke leeftijdsgroep.

10. Secundaire eindpunten op het vlak van werkzaamheid in elke leeftijdsgroep voor de gemiddelde opwekkende dosis in elke behandelingsgroep, tijd waarop het eerste objectieve symptoom verschijnt, voor de verandering in pindaspecifieke IgE en IgG4 en de gemiddelde x-voudige reductie van basofiele activatie van CD203c-expressie

Veiligheidscriteria:

De volgende veiligheidscriteria zullen worden bepaald:

1. ongewenste voorvallen volgens systeem/orgaanklasse en verband met Viaskin® Peanut (alle patiënten en per leeftijdsgroep);

2. incidentie, duur en ernst van lokale, door Viaskin® Peanut geïnduceerde ongewenste voorvallen, zoals beoordeeld door de patiënten (alle patiënten en per leeftijdsgroep);

3. systemische allergische symptomen en verband met Viaskin® Peanut (alle patiënten en per leeftijdsgroep);

4. ernstige ongewenste voorvallen en verband met Viaskin® Peanut (alle patiënten en per leeftijdsgroep);

5. hevigheid van ongewenste voorvallen of ernstige ongewenste voorvallen

opgewekt tijdens het onderzoek en tijdens de DBPCFC*s bij opname in het
4 - EEN DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD, GERANDOMISEERD ONDERZOEK NAAR DE WERKZAAM ...
2-05-2025

onderzoek en na de behandeling (alle patiënten);

6. laboratoriumgegevens, lichamelijke onderzoeken en vitale functies (alle patiënten);

7. spirometrieresultaten (alle patiënten en per leeftijdsgroep);

8. veiligheidssubanalyse bij patiënten met mutaties in het filaggrinegen versus wildtype patiënten op de volgende parameters: incidentie, duur en ernst van lokale, door Viaskin® Peanut geïnduceerde ongewenste voorvallen, systemische allergische symptomen in verband met Viaskin® Peanut, ernstige ongewenste voorvallen in verband met Viaskin® Peanut en spirometrieresultaten.

Specifieke reacties die worden opgewekt door toevallige consumptie van pinda en de omstandigheden rond deze toevallige consumptie zullen worden verzameld. Deze ongewenste voorvallen zullen apart worden geclassificeerd en geanalyseerd

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het onderzoeksgeneesmiddel Viaskin® Peanut (DBV712) is een droog depositum van een samenstelling van pindakaasprotëïne-extract bedoeld voor EPIT. EPIT is een groeiende allergeen-specifieke immunotherapie (ook gekend als SIT) voor de behandeling van atopische ziekten. Recent is EPIT met succes gebruikt voor de behandeling van graspollenallergie (21) en ook getest bij een 3-maand-durende klinische studie over IgE-gemedieerde koeienmelkallergie in Frankrijk (22).

5 - EEN DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD, GERANDOMISEERD ONDERZOEK NAAR DE WERKZAAM ...
2-05-2025

Het onderzoeksgeneesmiddel Viaskin® Peanut is een gebruiksklare en makkelijk toe te dienen vorm van allergeenimmunotherapie. Viaskin® Peanut is bedoeld om bij patiënten met matige tot ernstige pindanootallergie een klinische ongevoelighed of tolerantie voor pindanoten te veroorzaken. Viaskin® Peanut bevat de natuurlijke en volledige set van pindanootproteïnen die kunnen interageren met de lokale antigeencellen zoals de epidermische Langerhans en dendritische cellen en het proces van klinische ongevoelighed/ tolerantie kunnen inzetten; Door bovendien de epicutane administratieroute te gebruiken, is Viaskin® Peanut in staat om die immunoregulerende processen op te starten, terwijl het de mogelijke zorgen rond veiligheid, geassocieerd met systemische blootstelling aan voedselallergenen doet afnemen.

Gebaseerd op de resultaten van de Fase-Ib-studie, worden de doses van 50 µg, 100µg en 250µg beschouwd voor deze Fase-IIb-studie voor alle leeftijden binnen de patiëntenpopulatie, gaande van 18 tot 55 jaar.

Doel van het onderzoek

- het bepalen van de werkzaamheid van diverse doses van Viaskin® Peanut;
- het evalueren van de veiligheid van een langdurige epicutane immunotherapie (EPIT) met Viaskin® Peanut.

Onderzoeksopzet

Dit is een 12 maanden durend, dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van Viaskin® Peanut, een allergeenextract van pinda dat epicutaan wordt toegediend met behulp van het Viaskin® epicutane afgiftesysteem bij patiënten van 18 tot 55 jaar die een voorgeschiedenis hebben van directe overgevoelighedsreacties op pinda-eiwit. Het onderzoek wordt uitgevoerd in ongeveer 20-25 centra met onderzoekers en personeelsleden die zijn opgeleid en ervaring hebben met de diagnose en behandeling van pinda-allergie en anafylaxie, en die in staat zijn een dubbelblinde, placebogecontroleerde voedselprovocatie (DBPCFC) uit te voeren bij volwassen patiënten. In het onderzoek zullen drie doses van pinda-eiwitten worden geëvalueerd: 50 µg, 100 µg en 250 µg per pleister.

Nadat bij de screening een pinda-allergie is bevestigd met een DBPCFC met dosisverhoging en op voorwaarde dat zij reageren met een opwekkende dosis onder of gelijk aan 300mg pinda proteïnen, worden patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 1:1:1:1 naar vier verschillende behandelgroepen, waaronder 50 µg, 100 µg en 250 µg pinda-eiwitten versus placebo. De behandeling duurt 12 maanden. Elke patiënt ondergaat twee DBPCFC*s: één tijdens de screening en één na 12 maanden aan het einde van de behandelperiode. Tijdens de provocatie zullen elke 30 min. doses van pinda-eiwitten worden gegeven; men start met een dosis van 1 mg pinda-eiwitten en verhoogt die tot de hoogste dosis van 2.000 mg pinda-eiwitten voor de provocatie, die aan het einde van de behandeling wordt uitgevoerd.

Naast de beoordelingen met DBPCFC ondergaan de patiënten na 3, 6 en 12 maanden nog andere beoordelingen voor de parameters van de werkzaamheid, waaronder huidtests (SPT*s), getitreerde SPT*s, bepaling van veranderingen in immunologische markers en basofiele activatietests. Bij elk onderzoeksbezoek zullen de onderzoekers de belangrijkste beoordelingen voor de veiligheid uitvoeren, waaronder spirometrie, metingen van de peak flow, vitale functies, lichamelijke onderzoeken, klinische laboratoriumbepalingen. Tussen de bezoeken rapporteren de patiënten veiligheidsgegevens op de dagboekkaarten.

Twee weken na beëindiging van de behandeling en na de laatste DBPCFC vindt een opvolgingsbezoek plaats voor enkel de patiënten die niet overgaan naar de follow-up studie (OLFUS-VIPES voor open label follow-up studie van VIPES) .

Alle patiënten die de VIPES studie hebben vervolledigd tot visite 11 (inclusief) zullen in staat zijn deel te nemen in de OLFUS-VIPES studie. Op visite 11 deze patiënten die beslist hebben om deel te nemen in de OLFUS-VIPES, kunnen overstappen in de OLFUS-VIPES studie, tenzij het in de opinie van de onderzoeker niet aangewezen is voor de patiënten om verder behandeld te worden met Viaskin Peanut. Patiënten die overgaan in de OLFUS VIPES studie zullen hun laatste visite hebben op visite 11 in VIPES. De patiënten die niet overgaan in de OLFUS-VIPES studie, zullen hun laatste visite hebben op visite 12 zoals oorspronkelijk gepland.

In totaal, gedurende deze studie, patiënten die overgaan in de OLFUS-VIPES studie zullen moeten toestemmen om 11 studie visites te doen en patiënten die niet overgaan naar de OLFUS-VIPES zullen 12 studie visites moeten doen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

/

Inschatting van belasting en risico

Patiënten met pinda-allergie moeten steeds op hun hoede zijn met voedselinname. Wij vinden dat de beoogde voordelen opwegen tegenover de mogelijke nadelen en de belasting. Een aantal studieprocedures die de patiënt zal ondergaan, zijn standaard onderzoeken die bij dit soort patiënten gedaan worden.

Contactpersonen

Publiek

DBV Technologies

rue des Meuniers 80/84
Bagneux 92220
FR

Wetenschappelijk

DBV Technologies

rue des Meuniers 80/84
Bagneux 92220
FR

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. Patiënten van 18 tot 55 jaar met een pinda-allergie, met een terdege vastgelegde medische voorgeschiedenis van systemische reacties na het eten van pinda*s en die momenteel een strikt pindavrij dieet volgen.
2. Pindaspecifieke immunoglobuline E (IgE)-waarde (Phadia CAP-systeem) $> 0,7$ kE/l EN een positieve pinda-SPT met een kwaddel waarvan de grootste diameter ≥ 8 mm is.
3. Positieve DBPCFC bij ≤ 300 mg pinda-eiwitten: de uitlokkende dosis van pinda-eiwitten tijdens de DBPCFC is maximaal 300 mg, d.w.z. dat patiënten op pinda moeten reageren bij een dosis van 300 mg pinda-eiwitten of voordat ze die dosis bereiken.
4. Negatieve zwangerschapstest voor vrouwen op vruchtbare leeftijd. Vrouwen op vruchtbare leeftijd moeten een doeltreffende anticonceptiemethode gebruiken om een zwangerschap te voorkomen en moeten ermee akkoord gaan een aanvaardbare anticonceptiemethode toe te passen zolang het onderzoek duurt.
5. In staat zijn spirometriehandelingen uit te voeren in overeenstemming met de richtlijnen van de American Thoracic Society (2005) .
6. Patiënten die bereid zijn alle onderzoeksvereisten na te leven tijdens hun deelname aan 8 - EEN DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD, GERANDOMISEERD ONDERZOEK NAAR DE WERKZAAM ...

2-05-2025

het onderzoek.

7. Een geïnformeerde toestemming ondertekenen voor volwassen patiënten .

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige anafylaxie voor pinda*s met de volgende symptomen: hypotensie, hypoxie, neurologische stoornis (syncope, bewustzijnsverlies of incontinentie)
2. Zwangerschap of borstvoeding.
3. Geforceerd expiratoir volume in één seconde (FEV1) < 80% van de voorspelde waarde bij de screening (bezoek 1) .
4. Patiënten die tijdens de DBPCFC bij de screening niet reageerden op de dosis van 300 mg pinda-eiwitten of een lagere dosis.
5. Patiënten die allergisch zijn aan chocolade of die geen chocolade eten
6. Allergie of bekende overgevoeligheid voor hulpstoffen in placebo voor ofwel de Viaskin-formulering of voor de formulering van voedselprovocerende middelen.
7. Patiënten die objectief reageren op de formulering voor placebo tijdens screening
8. Ernstige reactie tijdens de screening bij provocatie met voedsel, gedefinieerd als de noodzaak van intubatie, hypotensie die blijft duren na toediening van epinefrine of de noodzaak van meer dan twee doses epinefrine.
9. Patiënten met een symptomatische allergie voor pollen, bij wie de symptomen tijdens het betreffende pollenseizoen een belemmering zouden kunnen vormen voor de registratie van de symptomen tijdens de DBPCFC, indien de DBPCFC tijdens het pollenseizoen plaatsvindt. De onderzoeker moet ervoor zorgen dat een dergelijke patiënt de DBPCFC buiten het pollenseizoen uitvoert.
10. Niet in staat zijn om kortwerkende antihistaminica gedurende drie dagen stop te zetten of niet in staat zijn om langwerkende antihistaminica gedurende vijf à zeven dagen (afhankelijk van de halfwaardetijd) stop te zetten voordat de huidtest of provocatie met voedsel plaatsvindt.
11. Patiënten die behandeld worden met systemische, langwerkende corticosteroïden (depotcorticosteroïden) in de 12 weken vóór bezoek 1 en/of systemische, kortwerkende corticosteroïden in de 4 weken vóór bezoek 1 of met een systemisch corticosteroïd bij de screening.
12. Patiënten met astma, als volgt gedefinieerd:
 - a. niet-gecontroleerde, aanhoudende astma volgens de richtlijnen van National Asthma Education and Prevention Program Asthma (2007) van Global Initiative for Asthma (2011) of behandeld worden met combinatietherapie met een middelmatige dosis van inhalatiecorticosteroïden met een langwerkende β 2-agonist voor inhalatie;
 - b. minstens twee kuren met systemische corticosteroïden voor astma in het laatste jaar of één kuur met orale corticosteroïden voor astma in de laatste drie maanden;
 - c. eerdere intubatie voor astma in de laatste twee jaar.
13. Patiënten die behandeld worden met β -blokkers, ACE-remmers, angiotensinereceptorblokkers, calciumkanaalblokkers of tricyclische antidepressiva.
14. Patiënten die een virale infectie van de bovenste luchtwegen of gastro-enteritis hadden in

de zeven dagen vóór de provocatie met voedsel (de provocatie moet op een andere keer worden gepland).

15. Patiënten die een willekeurige immunotherapie ondergaan voor voedsel (orale immunotherapie, sublinguale immunotherapie, specifieke orale tolerantie-inductie) in het jaar vóór bezoek 1.

16. Patiënten die momenteel een immunotherapie met aeroallergenen volgen en niet bereid of niet in staat zijn die stop te zetten.

17. Patiënten die momenteel behandeld worden met antitumornecrosefactorgeneesmiddelen of anti-IgE-geneesmiddelen (zoals omalizumab) of een biologische immuunmodulerende therapie in het jaar vóór bezoek 1.

18. Allergie of bekende voorgeschiedenis van reactie op Tegaderm®.

19. Patiënten die lijden aan gegeneraliseerde dermatologische ziektes (bv. ernstige atopische dermatitis, niet-gecontroleerd gegeneraliseerd eczeem, keratosis pilaris, ichthyosis vulgaris) zonder intacte huidzones waarop de Viaskin-pleisters moeten worden aangebracht.

20. Patiënten (of ouders van patiënten) van wie het duidelijk is dat ze extreem angstig zijn en die waarschijnlijk de omstandigheden van een voedselprovocatie niet aankunnen.

21. Actuele of eerdere ziekte(s) die volgens de onderzoeker of de sponsor een invloed kan/kunnen hebben op de deelname van de patiënt aan dit onderzoek, met inbegrip van maar niet beperkt tot actieve eosinofiele gastro-intestinale aandoeningen, auto-immuunziektes, niet-gecontroleerde ziektes (hypertensie, psychische stoornis, hartaandoening) of andere aandoeningen (bv. lever-, gastro-intestinale, nier-, cardiovasculaire, long- of bloedziekte).

22. Een aandoening waarbij epinefrine gecontra-indiceerd is, zoals een aandoening van de kransslagaderen, niet-gecontroleerde hypertensie of ernstige ventriculaire aritmieën.

23. Een voorgeschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik in de laatste vijf jaar.

24. Patiënten die niet in staat zijn het protocol en de protocolvereisten na te leven.

25. Deelname aan een ander klinisch onderzoek in de drie maanden vóór bezoek 1.

26. Patiënten die een experimenteel geneesmiddel of experimentele behandeling krijgen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 28-02-2013
Aantal proefpersonen: 16
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Viaskin® Peanut
Generieke naam: /

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-06-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-12-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-06-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-08-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-10-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Datum: 24-03-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2011-002550-32-NL
CCMO	NL38911.041.12