

Een gerandomiseerde, dubbelblind, placebo gecontroleerd, dubbel dummy studie voor het bepalen van de veiligheid/verdraagzaamheid van een gelijktijdige subcutane behandeling met BM41 en vitamine D3 in patiënten met matig tot ernstige rhinitis/rhinoconjunctivitis veroorzaakt door berkenpollen.

Gepubliceerd: 25-04-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Hoofddoel: De primaire doelstelling is om de veiligheid / verdraagbaarheid aan te tonen van een subcutane behandeling met alleen BM41, alleen VD3 en een gelijktijdige subcutane behandeling met BM41 en VD3 in vergelijking met placebo bij patiënten met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Bovenste luchtwegaandoeningen (excl. infecties)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45256

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BM41ViD

Aandoening

- Bovenste luchtwegaandoeningen (excl. infecties)

Synoniemen aandoening

allergische rhinitis, berkenpollen allergie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: European Commission 7th Framework Programme for research technological Development and Demonstration

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: allergische rhinitis/rhino-conjunctivitis, berkenpollen, BM41, vitamine D3

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het primaire eindpunt is het aantal behandeling-gerelateerde systemische reacties (ingedeeld volgens het WAO-grading systeem) in de BM41/VD3 behandelde groep in vergelijking met de BM41/Placebo2, VD3/Placebo1 en Placebo1/Placebo2 tijdens de periode van de pre-seizoen behandeling. Dit zal bij elke visite bepaald worden aan de hand van de rapporten van de patiënt.

Secundaire uitkomstmaten

1) Vermindering van reactie van de bovenste luchtwegen op het allergeen in vergelijking met baseline waarden (visite 1) bepaald door middel van TNPT na de eerste injectie, vóór de start van het berkenpollenseizoen, tijdens visite 10 en op het einde van de studie visite 12 (na de gras/onkruidpollen seizoenen) oplopende

Patiënten zullen bij baseline stijgende dosissen intranasaal berken pollen extract krijgen (100, 1,000 en 10,000 AU/ml, HAL Allergy B.V., Leiden, The Netherlands) om de respons van de bovenste luchtwegen en de threshold dosis voor

berkenpollen te bepalen. De respons van de bovenste luchtwegen op het intranasele berkenpollen extract zal gekwantificeerd worden met behulp van het symptoomsysteem volgens Lebel et al.. De gemiddelde totale symptoomscore wordt berekend uit de respons op de allergeen dosis die een positieve test veroorzaakt.

Na de pre-seizoens behandeling, vóór het berkenpollen seizoen, bij visite 10 en op het einde van de studie bij visite 12 zal de TNPT herhaald worden met de zelfde stijgende dosissen van het allergeen als bij baseline. De gemiddelde totale symptoomscore op de allergeen dosis die een positieve test veroorzaakte bij visite 10 (vóór het berkenpollen seizoen) en op het einde van de studie bij visite 12 zal vergeleken worden met de baseline waarden.

2) Verbetering van de nasale doorgankelijkheid in vergelijking met de baseline waarde (visite 1) gemeten met behulp van de PNIF na TNPT na de eerste injectie, vóór het berkenpollen seizoen bij visite 10 en op het einde van de studie bij visite 12 (na de gras/onkruidpollen seizoenen)

3) Bovendien, zal de klinische werkzaamheid onderzocht worden door het analyseren van de reductie van het combined symptom and medication score (CSMS) in de BM41/VD3 behandeling in vergelijking met BM41/Placebo2, VD3/Placebo1 and Placebo1/Placebo2 bepaald tijdens het berkenpollen seizoen. Dit klinische eindpunt verwijst naar het recentelijk gepubliceerde artikel *Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis* waarin CSMS gehighlight word als een

standaard voor toekomstige klinische AIT trials voor allergische rhinoconjunctivitis. Hiervoor zullen patiënten worden gevraagd om een dagelijkse e-dagboek bij te houden waarin de CSMS verzameld wordt tijdens de berkenpollen seizoen. CSMS wordt berekend als volgt:

$$\text{CSMS} = (\text{dagelijks}) \text{ Symptom Score (dSS)} + (\text{dagelijks}) \text{ Medication Score (dMS)}$$

De dSS bestaat uit 6 individuele symptoomscores: 4 nasale symptomen (jeukende neus, niezen, loopneus, verstopte neus) en twee oculaire symptomen (Jeukende / rode ogen, tranende ogen), allen dagelijks gescoord (beschreven in de dagboeken van patiënten in het berkenpollen seizoen) op een schaal van 0-3.

De dMS is gebaseerd op de volgende scores: 0= geen medicatie, 1= antihistaminica (oraal en plaatselijk), 2= nasale corticosteroïden, 3= orale corticosteroïden. De dMS zal gescoord worden als het gemiddelde van de dagelijkse MS tijdens het berkenpollen seizoen. De dMS heeft dus een bereik van 0-3. Daardoor zal de overeenkomstige CSMS (dSS+dMS) een bereik hebben van 0-6.

4) Een vragenlijst ter beoordeling van de controle van allergische rhinitis is onlangs voorgesteld en gevalideerd. De vragenlijst is gebaseerd op 5 gestandaardiseerde vragen gescoord van 1 tot 5 (op een Likert-schaal) die de ernst van de AR van de afgelopen 2 weken weergeeft. Deze score geeft een goede correlatie weer met de symptomen en QoL-gerelateerde stoornis veroorzaakt door de ziekte. Bovendien, bleek het sensitief te zijn in het aantonen van effecten van de behandeling van (antiallergische) farmacotherapie. De 5

gestandaardiseerde vragen zullen bepaald worden bij baseline, tijdens berkenpollen seizoen 2018 bij visite 11 en aan het einde van de studie (visite12). Gemiddeldes van de *controle-score* zullen vergeleken worden tussen de behandelgroepen.

5) De *Mini-Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (mini-RQLQ)* zal beoordeeld worden bij baseline, tijden berkenpollen seizoen 2015 en aan het einde van de studie. Deze vragenlijst beoordeeld (de ziekte specifieke) quality of life van de patiënten en is gestandaardiseerd en gevalideerd. Bovendien gevalideerde vertalingen zijn beschikbaar in meerdere talen die gebruikt zullen worden in de 4 participerende Europese landen.

De m-RQLQ bestaat uit 5 domeinen n(activiteit beperking, praktische problemen, neusklachten, oogklachten en niet-neus / oog symptomen) gebaseerd op 14 gestandaardiseerde vragen. De Quality of life Total score zal beoordeeld worden op basis van de mini-RQLQ ingevuld door de patiënt bij baseline, tijdens het berkenpollen seizoen 2018 bij viste 11 en aan het einde van de studie (visite 12). Gemiddeldes van de m-RQLQ zullen vergeleken worden tussen de behandelgroepen.

6) Op basis van de dSS en de dMS, zullen de percentage van de *goede dagen* (= dagen zonder inname van medicatie en een symptoomscore * 2) en *ernstige dagen*(een symptoom score van 3 voor elk van de rhinoconjunctivitis symptomen) vergeleken worden tussen de behandelgroepen.

- 7) Veranderingen van de serum specifieke immunoglobuline levels (totale IgE, rBet v 1- en berkenpollen-specifieke IgG, rBet v 1- en berkenpollen-specifieke IgG4) (alle centra) en cellulaire immunologie (2 centra) bij visite 6, visite 10, visite 11 en visite 12 vergelen met de baseline waarde (visite1)
- 8) Gemiddelde astma controle score, verkregen tijdens het berkenpollen seizoen (visite 11 en 12)
- 9) Neusbrush en analyse van basale nasale cellen en nasale microbiom bij visite 1, 6, 10 en visite 12 vergeleken tussen de behandelingsgroepen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Decennia wordt allergenen immunotherapie (AIT) toegepast als een causale therapeutische optie voor de behandeling van IgE-gemedieerde allergische ziekten zoals allergische rhinitis (AR), allergische rhinoconjunctivitis (ARC) en allergische astma (AA). De werkzaamheid van dit therapeutische principe is goed gedocumenteerd voor allergeen-extract gebaseerde producten, maar de benodigde duur van de behandeling van ten minste drie jaar van maandelijkse injecties en de (gecontroleerde) kans op ernstige bijwerkingen zijn belangrijke nadelen. Er is behoefte aan een behandeling met een lager risico op neveneffecten en een snellere en langdurige werkzaamheid, d.w.z. minder injecties. BM41 is een hypoallergeen (veiliger) maar hyper-immunogeen (effectiever) recombinante variant van Bet v 1, het belangrijkste allergeen van berkenpollen, terwijl vitamine D3 (VD3) een veelbelovend hulpmiddel is om de allergische immuunrespons sneller te verschuiven naar een beschermende anti-inflammatoire immuunrespons.

Doel van het onderzoek

Hoofddoel:

De primaire doelstelling is om de veiligheid / verdraagbaarheid aan te tonen van een subcutane behandeling met alleen BM41, alleen VD3 en een gelijktijdige

subcutane behandeling met BM41 en VD3 in vergelijking met placebo bij patiënten met matige tot ernstige allergische rhinitis / rhinoconjunctivitis veroorzaakt door berkenpollen in een kortdurende subcutane immunotherapie behandeling (SCIT) uitgevoerd in het pre-seizoen.

Secundaire doelstellingen:

Een van de secundaire doelstellingen is het aantonen van de klinische werkzaamheid van de SCIT met alleen BM41, alleen VD3 en met een gelijktijdige subcutane behandeling met BM41 en VD3, alle 3 behandelingen in vergelijking met placebo. De werkzaamheid wordt geanalyseerd voor de bovenste luchtwegen door getitreerde neus provocatie test (TNPT) en neusdoorgankelijkheid (PNIF).

Bovendien wordt de klinische werkzaamheid van SCIT met alleen BM41, alleen VD3, BM41 en VD3 samen geëvalueerd op basis van de symptomen van seizoensgebonden berkenallergie, het gebruik van medicijnen tijdens het seizoen, controle van rhinitis symptomen, Health-Related Quality of Life-vragenlijst en *goede versus slechte dagen*, in vergelijking met placebo.

Andere secundaire doelstellingen zijn de beoordeling van serologische en cellulaire immunologische veranderingen geïnduceerd door SCIT met alleen BM41, alleen VD3, BM41 en VD3 samen in vergelijking met placebo; het begin van klinische en immunologische veranderingen geïnduceerd door SCIT met alleen BM41 in vergelijking met BM41 en VD3; de identificatie van voorspellende en efficiëntie geassocieerde biomarkers met behulp van transcriptomics van een neusbrush; de beoordeling van de hypoallergene eigenschappen van BM41 en mogelijke de-novo sensitisatie bij de huidpriktest (tSPT). In een subgroep van patiënten zal astmacontrole worden geëvalueerd tijdens berkenpollenseizoen.

Onderzoeksopzet

De studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, parallelle groep, dubbel-dummy, multicenter (vier Europese centra met 1 extra satelliet-center), Fase I / IIa studie. In het totaal worden er 160 patiënten gerandomiseerd in 4 behandelgroepen in een 1:1:1:1 wijze: 40 patiënten worden behandeld met BM41/VD3, 40 met BM41/Placebo2 (=placebo horende bij BM41), 40 patiënten met VD3/Placebo1 (=placebo horende bij VD3) en 40 patiënten met Placebo1/Placebo2.

De gehele pre-seizoens behandeling omvat 8 visites met 16 injecties in totaal: 1 injectie BM41 of placebo 1 en 1 injectie VD3 of placebo 2 per visite waarin de patiënt de behandeling krijgt. De studie zal beginnen tussen 15 oktober en 15 december 2017. De behandeling bestaat uit 2 separate subcutane injecties die op een afstand van 1 cm van elkaar toegediend worden, in een blinde dubbel-dummy design. De behandeling zal bestaan uit een initiële fase van 5 simultane injecties (5x BM41/Placebo2 and 5x VD3/Placebo1) met stijgende dosis van BM41 met een wekelijkse interval gevolgd door 3 simultane injecties met een interval van 3 weken. De hele behandeling zal dus ongeveer 13 weken duren. De VD3/Placebo 2 behandeling zal met een constante dosis worden toegediend gedurende de 8 behandelingen parallel aan BM41/Placebo1.

Onderzoeksproduct en/of interventie

SCIT behandeling zal toegediend worden in een geblindeerde dubbel-dummy design, als 2 separate subcutane injecties (één BM41/Placebo2, één VD3/Placebo1) binnen 1 cm van elkaar zodat de onderhuidse allergeen presenterende cellen, zoals bv dendritische cellen voldoende blootgesteld worden aan zowel BM41 in de context van VD3. De behandeling zal bestaan uit een initiatie fase van 5 simultane injecties (met stijgende dosis BM41) met wekelijkse intervallen gevolgd door 3 simultane injecties een constante dosis met 3 wekelijkse intervallen. De hele behandeling zal dus ongeveer 13 weken duren. De VD3 dosis zal constant blijven vanaf de eerste behandeling.

Inschatting van belasting en risico

BM41 is ontwikkeld voor de causale behandeling van allergische aandoeningen (IgE-mediated) zoals allergische rhinitis, allergische conjunctivities en allergische bronchiale astma veroorzaakt door overgevoeligheid voor stoffen afkomstig van berkenpollen. Deze studie wil onderzoeken of de additie van VD3 de klinische werkzaamheid van BM41 verbetert. Het risicobeeoordeling is laag. Het potentiële voordeel voor de patiënten is dat ze tijdens deze studie 13 weken gratis een AIT behandeling krijgen. De resultaten van de studie zullen aantonen of BM41 en/of een combinatie van BM41/VD3 veilig is en of het een snellere en verbeterde werkzaamheid oplevert. In de toekomst kunnen ook andere patiënten met een berkenpollen allergie profiteren van deze gecombineerde therapie

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
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. Informed consent is getekend
2. Leeftijd is tussen de 18 en 65 jaar
3. Matig tot ernstig berkenpollen geïnduceerde AR/ARC van minstens 2 jaar volgens de AIRA richtlijnen met of zonder concomiterende milde tot matige persistente astma
4. FEV1>70% voor patiënten met een astma voorgeschiedenis, FEV1>70% of PEF>80% voor patiënten zonder astma voorgeschiedenis
5. Een positieve huidpriktest (HPT) (een positieve uitslag is gedefinieerd als een gemiddelde diameter van * 3mm vergeleken met de negatieve controle, waarbij de negatieve controle negatief moet zijn) voor berkenpollen binnen 1jaar voor randomisatie
6. Een positieve TNPT voor berkenpollen tijdens de screening (Lebel score *6)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Klinisch relevant co-sensitisatie (anders dan hazelaar, els en iep) verwacht tijdens het berkenpollenseizoen
2. Chronische astma met een FEV<70% van de voorspelde waarde
3. Voorgeschiedenis van allergeen specifieke immunotherapie (SCIT of SLIT) met allergenen in de afgelopen 5 jaar.
4. Continuerende allergeen specifieke immunotherapie met een allerge(e)n(en) tijdens de onderzoeksperiode.
5. Huidige behandeling met VD3 analogen.
6. Vaccinatie binnen 1 week voor de start van de behandeling of tijdens de initiatiefase.
7. Immunosuppressieve of biologische medicatie (e.g. IL-5, anti-IgE therapie) binnen afgelopen 6 maanden voor de inclusie en tot einde van de studie
8. Ernstige immuun aandoeningen (inclusief auto-immuunziekten) en/of ziekten waarbij

9 - Een gerandomiseerde, dubbelblind, placebo gecontroleerd, dubbel dummy studie voo ... 1-05-2025

immunosuppressieve medicatie nodig zijn

9. Ongecontroleerde astma en andere actieve luchtwegaandoeningen

10. Actieve kwaadaardige ziekten of andere kwaadaardige ziekten tijdens afgelopen 5 jaar.

11. Ernstige ongecontroleerde ziekten die het risico vergroten voor patiënten die mee doen in de studie, waaronder maar niet beperkt tot: hart- en vaat insufficiëntie, ernstige of onstabiele longziekten, endocriene ziekten, klinisch significante nier- of leverziekten of hematologische stoornissen.

12. Actieve inflammatie of infectie van het doelorgaan (neus, ogen, onderste luchtwegen) bij het begin van de studie.

13. Matig tot ernstige nasale obstructieve ziekten die een TNPT uitsluit en (septum afwijking, neuspoliepen, recent nasale chirurgie, enz.) in de afgelopen 3 maanden

14. Ziekten met contra-indicatie voor het gebruik van adrenaline (bijvoorbeeld hyperthyroïdie, glaucoom).

15. Het gebruik van systemische steroïden binnen 4 weken voor aanvang van de studie en tijdens de studie.

16. Behandeling met systemische en lokale *-blokkers.

17. Zwangerschap, borstvoeding of onvoldoende contraceptieve maatregelen voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd (adequate contraceptieve maatregelen zijn het gebruik van een anticonceptiemiddel of anticonceptiepil)

18. Alcohol, drugs of medicijnen misbruik in het afgelopen jaar.

19. Elke klinisch significante abnormale laboratorium parameter bij de screening.

20. Gebrek aan samenwerking en compliance.

21. Elke lichamelijke of geestelijke toestand die de toediening van SCIT, compliance of deelname aan een klinische studie in de weg staat.

22. Patiënten die medewerkers zijn van de instelling of 1e graad familieleden of partners van de onderzoekers

23. Deelname aan een klinische studie binnen 3 maanden voor de huidige studie

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Zal niet starten
Aantal proefpersonen: 40
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: BM41
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Zemplar
Generieke naam: Paricalcitol
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-04-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-07-2017
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	EUCTR2016-004827-22-NL
CCMO	NL60701.000.17