

ONDERZOEK NAAR ORALE IMMUNOTHERAPIE MET AR101 BIJ PINDA-ALLERGIE VOOR DESENSIBILISATIE BIJ KINDEREN EN VOLWASSENEN (HET PALISADE-ONDERZOEK)

Gepubliceerd: 08-12-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

De primaire doelstelling is het aantonen van de werkzaamheid van AR101, een pinda-allergeenformulering van farmaceutische kwaliteit, via afname in klinische reactiviteit tegen beperkte hoeveelheden pinda-allergeen bij kinderen met een pinda-allergie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47055

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PALISADE

Aandoening

- Allergische aandoeningen

Synoniemen aandoening

pinda-allergie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Aimmune Therapeutics Inc.

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AR101, IMMUNOTHERAPIE, PINDA-ALLERGIE

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire klinische werkzaamheidseindpunt is het aandeel proefpersonen in de leeftijd van 4 tot en met 17 jaar dat één enkele hoogste dosis van ten minste 1000 mg (2043 mg cumulatief) pinda-eiwit verdraagt met niet meer dan lichte symptomen bij de afsluitende DBPCFC

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire eindpunten:

- * Het aandeel proefpersonen in de leeftijd van 4 tot en met 17 jaar dat één enkele hoogste dosis van ten minste 600 mg (1043 mg cumulatief) pinda-eiwit verdraagt met niet meer dan lichte symptomen bij de afsluitende DBPCFC
- * Het aandeel proefpersonen in de leeftijd van 4 tot en met 17 jaar dat één enkele hoogste dosis van ten minste 300 mg (443 mg cumulatief) pinda-eiwit verdraagt met niet meer dan lichte symptomen bij de afsluitende DBPCFC
- * De maximale ernst van symptomen bij proefpersonen in de leeftijd van 4 tot en met 17 jaar die optreden bij om het even welke provocatiedosis pinda-eiwit tijdens de afsluitende DBPCFC
- * Het aandeel proefpersonen in de leeftijd van 18 tot en met 55 jaar dat één enkele hoogste dosis van ten minste 1000 mg (2043 mg cumulatief) pinda-eiwit

verdraagt met niet meer dan lichte symptomen bij de afsluitende DBPCFC

Andere secundaire eindpunten:

- * Maximaal bereikte dosis met geen of lichte symptomen bij afsluitende DBPGVP bij proefpersonen in de leeftijd van 4 tot en met 17 jaar
- * Verandering vanaf baseline in maximale verdraagbare dosis (maximum tolerated dose, MTD) pinda-eiwit bij DBPGVP bij proefpersonen in de leeftijd van 4 tot en met 17 jaar
- * Gebruik van epinefrine als noodmedicatie bij afsluitende DBPGVP en vergelijking met het gebruik hiervan bij screenings-DBPGVP bij proefpersonen in de leeftijd van 4 tot en met 17 jaar
- * Veranderingen in pindaspecifieke IgE- en IgG4-concentratie in serum bij proefpersonen in de leeftijd van 4 tot en met 17 jaar
- * Veranderingen in gemiddelde kwaddeldiameter bij pindaspecifieke huidpriktest (skin prick test, SPT) bij proefpersonen in de leeftijd van 4 tot en met 17 jaar
- * Beoordeling van kwaliteit van leven m.b.v. de vragenlijst *voedselallergie-onafhankelijke meting* (food allergy independent measure, FAIM) bij proefpersonen in de leeftijd van 4 tot en met 17 jaar

Secundaire veiligheidseindpunten:

- * De veiligheid van OIT bij pinda-allergie op basis van ongewenste voorvallen

(adverse events, AE*s), inclusief ernstige ongewenste voorvallen (serious

adverse events, SAE*s) in de volgende 5 leeftijdsgroepen: 4 tot en met 17 jaar, 4 tot en met 11 jaar, 12 tot en met 17 jaar, 18 tot en met 55 jaar en 4 tot en met 55 jaar

* Gebruik van epinefrine als noodmedicatie tijdens OIT (initiële escalatie-, dosisverhogings- en onderhoudsperiode) in de volgende 5 leeftijdsgroepen: 4 tot en met 17 jaar, 4 tot en met 11 jaar, 12 tot en met 17 jaar, 18 tot en met 55 jaar en 4 tot en met 55 jaar

* Frequentie van anafylaxie tijdens OIT (initiële escalatie-, dosisverhogings- en onderhoudsperiode) in de volgende 5 leeftijdsgroepen: 4 tot en met 17 jaar, 4 tot en met 11 jaar, 12 tot en met 17 jaar, 18 tot en met 55 jaar en 4 tot en met 55 jaar

* Frequentie van AE's in verband met allergische reactie (overgevoeligheid) tijdens de dosisverhogings- versus de onderhoudsperiode, genormaliseerd voor behandelingsduur in de volgende 5 leeftijdsgroepen: 4 tot en met 17 jaar, 4 tot en met 11 jaar, 12 tot en met 17 jaar, 18 tot en met 55 jaar en 4 tot en met 55 jaar

* Frequentie van onbedoelde inname van pinda*s en andere allergene voedingsmiddelen in de volgende 5 leeftijdsgroepen: 4 tot en met 17 jaar, 4 tot en met 11 jaar, 12 tot en met 17 jaar, 18 tot en met 55 jaar en 4 tot en met 55 jaar

* Ernst van ongewenste voorvallen in verband met onbedoelde inname van pinda*s en andere allergene voedingsmiddelen in de volgende 5 leeftijdsgroepen: 4 tot en met 17 jaar, 4 tot en met 11 jaar, 12 tot en met 17 jaar, 18 tot en met 55 jaar en 4 tot en met 55 jaar

- * Frequentie van voortijdige stopzetting van dosering vanwege AE*s; en frequentie van voortijdige stopzetting van dosering vanwege chronische/terugkerende gastro-intestinale (GI) AE*s in de volgende 5 leeftijdsgroepen: 4 tot en met 17 jaar, 4 tot en met 11 jaar, 12 tot en met 17 jaar, 18 tot en met 55 jaar en 4 tot en met 55 jaar
- * Beoordeling van astmacontrole m.b.v. de vragenlijst Astma Controle Test bij proefpersonen met astma in de volgende 5 leeftijdsgroepen: 4 tot en met 17 jaar, 4 tot en met 11 jaar, 12 tot en met 17 jaar, 18 tot en met 55 jaar en 4 tot en met 55 jaar

Verkennde eindpunten, Noord-Amerika en Europa

- * De hierboven aangegeven primaire eindpunten zullen worden herhaald in de volgende 3 leeftijdsgroepen: 4 tot en met 11 jaar, 12 tot en met 17 jaar en 4 tot en met 55 jaar
- * De eerste 3 belangrijkste secundaire eindpunten en alle andere hierboven aangegeven secundaire eindpunten zullen worden herhaald in de volgende 4 leeftijdsgroepen: 4 tot en met 11 jaar, 12 tot en met 17 jaar, 18 tot en met 55 jaar en 4 tot en met 55 jaar
- * Beoordeling van tevredenheid over de behandeling met behulp van de Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM-9), een afsluitende vragenlijst, en vragen over inneembaarheid

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pinda allergie is een veelvoorkomende en serieuze aandoening die vaak kinderen treft en die geassocieerd is met ernstige reacties, inclusief levensbedreigende anafylaxie. Ondanks de pogingen om pinda's strict te vermijden, blijft een accidentele aanraking een groot probleem in pinda allergie, omdat de allergische reacties getriggerd kunnen worden na inname van slechts enkele miligrammen pinda eiwit. Accidentele aanrakingen kunnen resulteren vanuit fout gelabelde commerciële voedselproducten en onoplettendheid of fout positief vertrouwen van voedingsetiketten. Orale immunotherapie voor pinda allergie is wereldwijd bestudeerd in afgelopen jaren en heeft bemoedigende veiligheid- en werkzaamheidresultaten aangetoond in eerdere klinische studies. In praktische termen, zou deze staat van desensibilisatie voldoende moeten zijn om een patient met pinda allergie te beschermen tegen een accidentele aanraking met pinda's terwijl de patient zich probeert te houden aan een pinda vermijdend dieet.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is het aantonen van de werkzaamheid van AR101, een pinda-allergeenformulering van farmaceutische kwaliteit, via afname in klinische reactiviteit tegen beperkte hoeveelheden pinda-allergeen bij kinderen met een pinda-allergie (in de leeftijd van 4 tot en met 17 jaar).

De secundaire doelstellingen zijn:

- * Het aantonen van de veiligheid van AR101 zoals gemeten via de incidentie van ongewenste voorvallen, inclusief ernstige ongewenste voorvallen bij kinderen (in de leeftijd van 4 tot en met 17 jaar).
- * Het evalueren van de immunologische effecten van OIT tegen pinda-allergie bij kinderen (in de leeftijd van 4 tot en met 17 jaar).

Onderzoeksopzet

Het betreft een internationaal, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van AR101 bij een gekarakteriseerd desensibilisatieregime voor OIT bij personen met een pinda-allergie. Het onderzoek zal bestaan uit een screeningsfase die bestaat uit een dubbelblinde, placebogecontroleerde voedselprovocatie (DBPGVP) bij screening, en een dubbelblinde behandelingsfase met OIT die bestaat uit een initiële escalatieperiode, een dosisverhogingsperiode en een onderhoudsperiode, gevolgd door een afsluitende DBPGVP.

Na afloop van ARC003 is een open-label opvolgingsonderzoek naar de veiligheid (ARC004) gepland.

Alle geschikte proefpersonen zullen oplopende doses AR101 of placebo krijgen.

Geschikte proefpersonen die de beoogde dosis van 300 mg/d bereiken en die dosis gedurende ongeveer 24 weken handhaven zullen een afsluitende DBPGVP ondergaan. Proefpersonen die geen 300 mg/d bereiken, zullen bij de primaire analyse worden beschouwd als escalatiefaler en non-responder.

Er zal een DBPGVP worden uitgevoerd voor de proefpersonen die de beoogde dosis van 300 mg/d bereiken en die dosis gedurende de gehele onderhoudsperiode (~24 weken) blijven krijgen. Elke proefpersoon zal worden gedebindeerd als hij/zij de DBPGVP aan het einde van de ~24-weken durende onderhoudsperiode afmaakt, mits goedkeuring van de regelgevende instanties en de IRB/EC voor ARC004 is verkregen, IP voor ARC004 beschikbaar is en alle belangrijke gegevenskwesties voor de proefpersoon zijn opgelost. Als dit niet het geval is, gaan de proefpersonen door met gebindeerde behandeling totdat aan deze voorwaarden wordt voldaan. De proefpersoon dient elke 30 dagen door te gaan met zijn of haar onderhoudsbezoeken (afgelegd als ongeplande bezoeken) en alle protocolprocedures bij elk bezoek af te maken totdat het onderzoek is afgemaakt en hij/zij doorgaat naar ARC004.

Alle met placebo behandelde proefpersonen die ARC003 afmaken komen in aanmerking voor een vervolg in protocol ARC004. Proefpersonen die in ARC003 een placebo kregen, zullen in ARC004 een escalatieschema volgen dat identiek is aan dat voor proefpersonen die in protocol ARC003 werkzaam onderzoeksmiddel kregen. Alle proefpersonen die in ARC003 werkzame behandeling krijgen en die de DBPGVP bij het provocatiedosisniveau van 300 mg pinda-eiwit (443 mg cumulatief) doorkomen, komen in aanmerking om door te gaan naar ARC004. Degenen die de DBPGVP bij het provocatiedosisniveau van 300 mg (443 mg cumulatief) niet doorkomen, zullen bij de primaire analyse worden beschouwd als eindpuntfaler en non-responder. Zij zullen uit veiligheidsoverwegingen niet in aanmerking komen voor een vervolg in protocol ARC004. De proefpersonen die de DBPGVP bij het provocatiedosisniveau van 300 mg (443 mg cumulatief) doorkomen, maar bij het provocatiedosisniveau van 600 mg (1043 mg cumulatief) of 1000 mg (2043 mg cumulatief) falen, zullen bij de primaire analyse voor respectievelijk Noord-Amerika of Europa ook worden beschouwd als eindpuntfaler en non-responder; zij zullen echter in aanmerking komen voor een vervolg in protocol ARC004 omdat het verdragen van een dosis pinda-eiwit van 300 mg (443 mg cumulatief) wordt beschouwd als een klinisch relevant desensibilisatieniveau in het geval van onbedoelde blootstelling.

Er zal een Data Safety Monitoring Committee (DSMC) worden ingesteld om het onderzoek op veiligheid te controleren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

AR101 of placebo. Doses die zijn gekarakteriseerd en genormaliseerd voor verhoudingen tussen totaal eiwit en specifiek pinda-allergeen zullen oplopen volgens het hieronder beschreven doseringsregime. Onderzoeksproduct zal worden verstrekt in uit elkaar te trekken capsules die zodanig zijn geformuleerd dat ze 0,5, 1, 10, 20 en 100 mg pinda-eiwit bevatten. Er zullen overeenkomstige placebocapsules die identiek zijn aan de werkzame capsules worden gebruikt om de dubbelblinde omstandigheden te handhaven. Voor de onderhoudsperiode zal 300 mg pinda-eiwit worden geformuleerd in folie-laminaatsachets. Er

zullen overeenkomende placebosachets worden gebruikt om de dubbele blindering te handhaven. Onderzoeksproducten zullen rechtstreeks naar de onderzoekslocatie of de apotheek van de onderzoekslocatie worden verzonden, afhankelijk van de instellingsvoorschriften van de onderzoekslocatie. Hierin getraind personeel van de onderzoekslocatie zal het onderzoeksproduct aan de proefpersoon of de ouder of voogd van de proefpersoon verstrekken op een wijze die past bij het toegewezen dosisniveau. Onderzoeksproduct zal op dubbelblinde wijze worden verstrekt op basis van het randomisatienummer van de proefpersoon, m.b.v. een interactief >voice/web response>-systeem.

Inschatting van belasting en risico

Orale voedsel uitdagingen worden verwacht een allergische reactie uit te lokken in individuen die een voedselallergie hebben. Allergische reacties kunnen ernstig zijn, inclusief levensbedreigende allergische reacties; hoewel, het risico op een allergische reactie wordt verminderd door de uitdaging met een heel kleine hoeveelheid van het eten, die geleidelijk in dosis toeneemt, en het stoppen van de uitdaging bij het eerste teken van een significante reactie. Er kan een risico zijn dat een patient gedurende zijn deelname de waakzaamheid laat verslappen tegen accidentele pinda inname omdat zij denken beschermd te zijn. Dit fenomeen is gerapporteerd in eerdere studies. Patienten in de studie en hun deelnemende familie zullen gewaarschuwd worden dat ze waakzaam blijven tegen accidentele inname van pinda's of pinda bevattend eten.

Contactpersonen

Publiek

Aimmune Therapeutics Inc.

8000 Marina Boulevard, Suite 300
Brisbane CA 94005
US

Wetenschappelijk

Aimmune Therapeutics Inc.

8000 Marina Boulevard, Suite 300
Brisbane CA 94005
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Leeftijd van 4 tot en met 55 jaar; Klinische voorgeschiedenis van allergie voor pinda*s of pindabevattende voedingsmiddelen; Serum-IgE tegen pinda*s van $\geq 0,35$ kUA/l [bepaald via UniCAPTM binnen de afgelopen 12 maanden] en/of een SPT tegen pinda*s ≥ 3 mm in vergelijking met controle; Optreden van dosisbeperkende symptomen bij of vóór de provocatiedosis van 100 mg pinda-eiwit (gemeten als 200 mg pindameel) bij screenings-DBPGVP uitgevoerd overeenkomstig PRACTALL-richtlijnen (Practical Issues in Allergology, gezamenlijk initiatief van de Verenigde Staten/Europese Unie); Schriftelijke geïnformeerde toestemming van volwassen patiënten; Schriftelijke geïnformeerde toestemming van ouder/voogd van minderjarige patiënten; Schriftelijke instemming van minderjarige patiënten indien van toepassing (bijv. boven de leeftijd van 7 jaar of de desbetreffende leeftijd volgens lokale regelgeving); Gebruik van effectieve anticonceptie door vrouwelijke patiënten die kinderen kunnen krijgen; Niet woonachtig op hetzelfde adres als een andere proefpersoon in dit of een ander onderzoek naar OIT bij pinda-allergie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte, inclusief ongecontroleerde of onvoldoende gecontroleerde hypertensie; Voorgeschiedenis van ernstige of levensbedreigende episode van anafylaxie of anafylactische shock binnen 60 dagen vóór screenings-DBPGVP; Voorgeschiedenis van chronische ziekte (anders dan astma, atopische dermatitis of allergische rhinitis) die instabiel is of een verandering in chronisch therapeutisch regime vereist of waarbij hierop significant risico bestaat; Voorgeschiedenis van eosinofiele

oesofagitis (EoE), andere eosinofiele gastro-intestinale ziekte, gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ), symptomen van dysfagie (slikproblemen, voedsel dat *vast komt te zitten) of terugkerende gastro-intestinale symptomen van ondiagnosticeerde etiologie;Huidige deelname aan een ander interventioneel onderzoek;Patiënt bevindt zich in*opbouwfase* van immunotherapie tegen een ander allergeen (heeft geen onderhoudsdosering bereikt);Ernstige astma (stap 5 of 6 volgens NHLBI-criteria 2007, zie Bijlage 2);Lichte of matige astma (stap 1-4 volgens NHLBI-criteria 2007), indien ongecontroleerd of moeilijk onder controle te krijgen/houden, zoals gedefinieerd door:

- Geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (forced expiratory volume in 1 second, FEV1) < 80% van voorspelde waarde, of verhouding van FEV1 t.o.v. geforceerde vitale capaciteit (forced vital capacity, FEV1/FVC) < 75% van voorspelde waarde, met of zonder controlemedicatie (alleen voor patiënten die minstens 6 jaar oud zijn en spirometrie kunnen ondergaan) of
- Toediening van inhalatiecorticosteroïd (ICS) in een dosering van > 500 mcg fluticason per dag (of gelijkwaardige ICS*s op basis van doseringstabel National Heart, Lung, and Blood Institute [NHLBI]) of
- 1 ziekenhuisopname vanwege astma in het afgelopen jaar voorafgaand aan screening of
- Bezoek aan afdeling Spoedeisende Hulp vanwege astma binnen 6 maanden voorafgaand aan screening;Voorgeschiedenis van gebruik van steroïden (via intraveneuze [IV], intramusculaire [IM] of orale toediening) op één van de volgende wijzen:
 - voorgeschiedenis van dagelijkse toediening van orale steroïden gedurende >1 maand tijdens het afgelopen jaar of
 - *burst*-kuur met orale steroïden in de afgelopen 3 maanden voorafgaand aan randomisatie of
 - >2 *burst*-kuren met orale steroïden in het afgelopen jaar met een duur van *1 week;Niet in staat om te stoppen met antihistamines binnen 5 halfwaardetijden vóór de eerste dag van escalatie, huidpriktest of DBPGVP;Ontbreken van een beschikbaar inneembaar voedselvehiculum waarvoor de proefpersoon niet allergisch is;Gebruik van een therapeutisch antilichaam (bijv., omalizumab, mepolizumab, reslizumab etc.), een experimentele immunotherapie tegen pinda*s (bijv. oraal, sublinguaal of epicutaan) of andere immunomodulatortherapie (met uitsluiting van corticosteroïden binnen de afgelopen 6 maanden;Gebruik van bètablokkers (oraal), angiotensine-converterend-enzym (ACE) remmers, angiotensine-receptorblokkers (ARB) of calciumkanaalblokkers;Zwangerschap of borstvoeding;Dezelfde verblijfplaats als een andere proefpersoon in het onderzoek;Deelname aan een ander klinisch onderzoek binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden voor het onderzoeksproduct (afhankelijk van welke periode langer is) voorafgaand aan randomisatie;Ontwikkeling van dosisbeperkende symptomen als reactie op het placebodeel van de screenings-DBPGVP

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-06-2016
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	AR101
Generieke naam:	AR101
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Placebo
Generieke naam:	Placebo

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2015-004257-41-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02635776
CCMO	NL55395.042.15