

Een dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd fase III- onderzoek ter beoordeling van de veiligheid en doeltreffendheid van Viaskin Peanut bij jonge kinderen van 1-3 jaar oud met een pinda-allergie (EPITOPE onderzoek)

Gepubliceerd: 09-04-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Het beoordelen van de veiligheid en werkzaamheid van DBV712 bij het in gang zetten van desensibilisatie voor pinda bij kinderen van 1 tot 3 jaar met pinda-allergie, na behandeling van 12 maanden met EPicutane ImmunoTherapie (EPIT).

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49306

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EPITOPE

Aandoening

- Allergische aandoeningen

Synoniemen aandoening

Pinda-allergie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: DBV Technologies S.A.

Overige ondersteuning: DBV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase III, pinda-allergie, Viaskin Peanut

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt voor dit onderzoek is het verschil in het percentage behandeling responders tussen de geselecteerde actieve Viaskin® Peanut-groep (250 µg) en de placebogroep na 12 maanden EPIT-behandeling.

De primaire werkzaamheidsanalyse zal worden uitgevoerd in de mITT-populatie, aan de hand van de imputatiemethode missen=falen (d.w.z. proefpersonen die de uitlokkende dosiswaarde voor pinda in DBPGVP na maand 12 missen, worden als non-responders beschouwd).

Het primaire meetpunt van het behandelingseffect zal het verschil in responsratio tussen de actieve behandelingsgroep en de placebogroep zijn. Er zal voor primaire analyse een Wald-test met een 2-zijdig 5% significantieniveau worden toegepast om een nulhypothese van geen verschil te evalueren. Er zal een 2-zijdige 95% Newcombe-betrouwbaarheidsinterval (BI) worden berekend voor het verschil in responsratio. De vooraf gespecificeerde drempel voor de primaire analyse zal worden gedefinieerd door een $\geq 15\%$ lagere grens van de betrouwbaarheidsinterval en deze voorwaarde zal bepalen of de primaire doelstelling is bereikt of niet.

Er zal een ondersteunende analyse worden uitgevoerd bij proefpersonen die in

deel B gerandomiseerd zijn, aan de hand van dezelfde statistische methode als in de primaire analyse.

Secundaire uitkomstmaten

De Cumulative Reactive Dose (CRD) voor pinda-eiwit na maand 12 en de ED voor pinda-eiwit na maand 12 zullen beschrijvend worden samengevat per behandelingsgroep, voor de MITT-populatie aan de hand van de imputatie baseline-observation-carried-forward (BOCF) en ook voor de PP-populatie. Daarnaast zullen de CRD voor pinda-eiwit en de ED voor pinda-eiwit in elke behandelingsgroep na maand 12 worden vergeleken.

Om meerdere belangrijke secundaire werkzaamheidseindpunten te kunnen behandelen, zal de type I-fout worden gecontroleerd op een hiërarchische inferentiële wijze.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

zie sectie 1.1 "Background in the protocol"

Doel van het onderzoek

Het beoordelen van de veiligheid en werkzaamheid van DBV712 bij het in gang zetten van desensibilisatie voor pinda bij kinderen van 1 tot 3 jaar met pinda-allergie, na behandeling van 12 maanden met EPicutane ImmunoTherapie (EPIT).

Onderzoeksopzet

In eerdere klinische onderzoeken met kinderen van 4 tot 11 jaar met pinda-allergie toonde 250 µg Viaskin Peanut aan dat het een veilige en effectieve behandeling is voor het in gang zetten van desensibilisatie voor pinda.

Viaskin Peanut is echter nooit beoordeeld bij jongere kinderen van 1 tot 3

jaar. Het huidige onderzoek is opgezet om in deze populatie de veiligheid te beoordelen van 2 doses Viaskin® Peanut in het eerste deel van het onderzoek (deel A) en vervolgens de werkzaamheid en veiligheid van de geselecteerde dosis aan te tonen in het tweede deel (deel B).

Deel A werd reeds beëindigd in het buitenland. In Nederland zal enkel deel B van de studie lopen.

Dit is een 12 maanden durend, dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd fase III-onderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van Viaskin Peanut bij jonge kinderen van 1 tot 3 jaar met pinda-allergie.

Het onderzoek zal in 20-40 centra worden uitgevoerd door onderzoekers en personeel dat getraind is en ervaring heeft met de diagnose en het beheer van pinda-allergie en anafylaxie, en in staat is om de dubbelblinde, placebogecontroleerde voedselprovocatietest (DBPGVP) uit te voeren bij peuters en jonge kinderen.

De kinderen met pinda-allergie die voldoen aan de volgende belangrijke inclusiecriteria zullen worden geselecteerd: door de arts gediagnosticeerde pinda-allergie of sterke verdenking van pinda-allergie, naar het oordeel van de arts (kind vertoont tekenen, symptomen en een medische voorgeschiedenis en/of familiegeschiedenis waarmee hij/zij verhoogd risico loopt op pinda-allergie en/of een voorgeschiedenis van aanwezigheid van pinda-specifieke immunoglobuline E [IgE] en/of positieve huidpriktest [SPT]); de proefpersoon volgt op dit moment een strikt pindavrij dieet; aanwezigheid van pinda-specifieke IgE $>0,7$ KE/l; positieve SPT op pinda-extract met de grootste galbultdiameter ≥ 6 mm; positieve DBPGVP op pinda met een uitlokkingsdosis (ED) ≤ 300 mg pinda-eiwit.

Onderzoeksdeel B:

Het tweede deel van het onderzoek is gericht op het beoordelen van de veiligheid en werkzaamheid van de geselecteerde dosis na een 12 maanden durende behandeling ten opzichte van placebo. Dit deel zal worden gestart na de keuze van de hoogste veilige dosis in de bijeenkomst van de DSMB. Volgens protocol v6.0 is de geselecteerde hoogste veilige dosis voor deel B volgens de aanbeveling van de DSMB 250 µg. Om het totale doelaantal proefpersonen te bereiken, zullen er extra proefpersonen worden geworven voor de actieve groep met de geselecteerde dosis en voor de placebogroep.

Overeenkomstig de berekende steekproefgrootte voor dit onderzoek zullen er in totaal 350 extra proefpersonen worden gerandomiseerd in het tweede deel of deel B van het onderzoek. Deze proefpersonen zullen worden gerandomiseerd in een verhouding 2:1 in het voordeel van de actieve groep, d.w.z. 233 proefpersonen naar de actieve groep en 117 proefpersonen naar de placebogroep.

Er is een tussentijdse analyse gepland om de werking van de behandeling op het immuunsysteem van kinderen van 1 tot 3 jaar aan te tonen, zodra de eerste 50 proefpersonen de 6 maanden actieve behandeling met 250 µg Viaskin Peanut hebben bereikt. Deze analyse zal specifiek worden uitgevoerd met de pinda-specifieke

IgG4-metingen. De relatieve verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van pinda-specifieke IgG4-waarden in de behandelingsgroep met 250 µg Viaskin Peanut na maand 6 zal numeriek worden vergeleken met de relatieve verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de pinda-specifieke IgG4-waarden in de placebogroep na maand 6. De gemiddelde relatieve verandering van IgG4 in de geselecteerde actieve behandelingsgroep met Viaskin Peanut is naar verwachting groter dan de gemiddelde relatieve verandering van IgG4 in de behandelingsgroep met placebo.

In de situatie waarin de gemiddelde relatieve verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van pinda-specifieke IgG4 in de groep met 250 µg Viaskin® Peanut gelijk is aan of lager is dan de gemiddelde relatieve verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de pinda-specifieke IgG4 in de placebogroep, zal voortijdige stopzetting van het onderzoek worden overwogen vanwege gebrek aan therapeutische meerwaarde. Deze niet-geblindeerde gegevensbeoordeling zal worden uitgevoerd door de DSMB, die verantwoordelijk zal zijn voor het geven van een aanbeveling aan de sponsor.

De totale maximale onderzoeksduur per proefpersoon is ongeveer 60 weken (screeningsperiode van 6 weken, behandelingsperiode van 12 maanden (of 52 weken) en een opvolgingsperiode van 2 weken). Tijdens de screeningsperiode zullen proefpersonen een eerste screeningsbezoek afleggen en een basis-DBPGVP op pinda ondergaan om de allergie te bevestigen en de basis-ED voor pinda te bepalen. De aanvangsdosis van de provocatie zal worden bepaald tussen 1 mg pinda-eiwit en de hoogste dosis van 300 mg pinda-eiwit. Proefpersonen met een reactie op een dosis van 300 mg pinda-eiwit of lager komen in aanmerking en zullen in het onderzoek worden gerandomiseerd.

Er zal na maand 12 een nabehandelings-DBPGVP worden uitgevoerd, te beginnen met een dosis van 1 mg pinda-eiwit en oplopend tot de hoogste dosis van 2.000 mg pinda-eiwit. Het primaire werkzaamheidseindpunt van dit fase III-onderzoek is het verschil in het percentage behandelingsresponders tussen de geselecteerde dosisgroep voor DBV712 (250 µg) en de placebogroep na maand 12, bepaald op basis van de pinda-eiwit-ED tijdens de voedselprovocatie.

De andere werkzaamheidsbeoordelingen na maand 3, 6 en 12 omvatten immunologische veranderingen in pindaspecifieke IgE en IgG4 en SPT's.

Tijdens elk onderzoeksbezoek zullen er belangrijke beoordelingen van algemene veiligheid worden uitgevoerd, met observatie van de huid waar de pleisters werden aangebracht, vitale parameters, lichamelijk onderzoek en klinische laboratoriumwaarden. Aan de baseline en na maand 3, 6 en 12 zal ook atopische dermatitis worden beoordeeld aan de hand van SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD).

Tussen de bezoeken door zal de ernst van 3 vooraf gespecificeerde lokale huidreacties worden beoordeeld, op dagelijkse basis door de ouders/voogden in een dagboek, gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling voor proefpersonen in deel A en gedurende de gehele behandeling voor proefpersonen in deel B. Alle andere bijwerkingen (AE's) (inclusief alle lokale huidreacties die op enig moment tijdens het onderzoek afwijken van de 3 vooraf gespecificeerde, en alle vooraf gespecificeerde lokale huidreacties die na de eerste 6 maanden van de behandeling voor proefpersonen in deel A optreden) en alle gelijktijdige medicatie zullen eveneens door de ouders/voogden in het

dagboek worden gerapporteerd en bij elk bezoek van de proefpersoon door het medisch personeel in het centrum worden beoordeeld.

Bij screening en na maand 12 zullen de ouders/voogden van de proefpersoon vragenlijsten invullen over kwaliteit van leven (Vragenlijst voor kwaliteit van leven bij voedselallergie [FAQLQ]/Onafhankelijke meting van voedselallergie [FAIM]- formulier voor ouders/EQ-5D-5L [alleen in deel B]), ter beoordeling van de invloed van de 12 maanden durende behandeling met Viaskin Peanut op de kwaliteit van leven.

Daarnaast zullen de adhesie van de Viaskin-pleister aan de huid en de occlusie van de condensatiekamer gedurende de gehele behandeling dagelijks in een dagboek worden beoordeeld door de ouders/voogden van de proefpersoon. Deze beoordeling zal alleen in deel B worden uitgevoerd. Het getrainde centumpersoneel zal ook bij elk bezoek bij alle proefpersonen de adhesie van de pleister beoordelen.

Na beëindiging van dit 12 maanden durende, geblindeerde onderzoek zullen in aanmerking komende proefpersonen, waaronder de proefpersonen in de placebogroep en in de niet-geselecteerde actieve behandelingsgroep (100 µg), de mogelijkheid krijgen om deel te nemen aan een uitbreidingsonderzoek en 24 extra maanden behandeling met 250 µg Viaskin Peanut te ondergaan. Proefpersonen die voldoen aan de inclusie- en exclusiecriteria van het uitbreidingsonderzoek zullen worden uitgenodigd voor deelname aan het uitbreidingsonderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Viaskin Peanut 250 µg gedurende 12 maanden. Daarvoor is een vergelijking met een placebo gedurende de volledige 12 maanden , om aan te tonen dat het effect werkelijk te danken is aan de medicatie en onafhankelijk is van interpretatie door deelnemers of onderzoeksartsen.Om deze vergelijking tussen Viaskin Peanut 250 µg en Viaskin placebo. Er is geen andere goedgekeurde behandeling dan het strikt vermijden van voedsel met pinda. Indien de patient niet in de studie wordt geïnccludeerd, dan wordt er geen andere behandeling aangeboden. De patient zal dan de standaardbehandeling krijgen, wat neerkomt op het "strikt vermijden".

Inschatting van belasting en risico

Zoals bij alle wetenschappelijke onderzoeken kunnen de onderzoekspleisters en de onderzoeksprocedures onbekende risico's opleveren. Elke medicatie kan tijdelijke en permanente bijwerkingen hebben en kan onvoorziene ongewenste reacties veroorzaken. Het is mogelijk dat de onderzoekspleisters de pinda-allergie van uw kind niet onder controle brengen/verminderen. De procedures voor pinda-allergie in dit onderzoek - routine in de medische praktijk of experimenteel voor onderzoeksdoeleinden - brengen geen speciale risico's met zich mee. In sommige gevallen, kunnen onderzoeken, huidpriktests, bloedafnames of het aanbrengen van de Viaskin pleisters met name aan het begin enig ongemak veroorzaken. Zie voor verdere informatie het ICF op pagina 8 en bijlage D van het ICF

Contactpersonen

Publiek

DBV Technologies S.A.

Avenue Pierre Brossolette 177-181
Montrouge 92120
FR

Wetenschappelijk

DBV Technologies S.A.

Avenue Pierre Brossolette 177-181
Montrouge 92120
FR

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Jongen of meisje van 1-3 jaar bij bezoek 1;
- Door de arts gediagnosticeerde pinda-allergie of sterke verdenking van pinda-allergie, naar het oordeel van de arts: kind vertoont tekenen, symptomen en een medische voorgeschiedenis en/of familiegeschiedenis waarmee hij/zij verhoogd risico loopt op pinda-allergie en/of een voorgeschiedenis van aanwezigheid van pindaspecifieke IgE en/of positieve SPT;
- Proefpersoon volgt op dit moment een strikt pindavrij dieet;
- Pinda-specifieke IgE-waarde (ImmunoCAP-systeem) $>0,7$ KE/l;

- Positieve SPT op pinda met de grootste galbultdiameter ≥ 6 mm;
- Positieve DBPGVP op pinda, met symptomen die voldoen aan de stopzettingcriteria bij provocatie bij een ED ≤ 300 mg pinda-eiwit.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gediagnosticeerde ongecontroleerde astma of astma die controlebehandeling van stap 3 of hoger vereist (volgens de actuele Global Initiative for Asthma [GINA]-richtlijnen);
- Aanwezigheid van meer dan 3 episodes van piepende ademhaling in het afgelopen jaar (elke meer dan 10 opeenvolgende dagen aanhoudend, verkoudheid uitgesloten) of aanwezigheid van ademhalingssymptomen tussen deze episodes, en/of andere ademhalingssymptomen die duiden op ongediagnosticeerde astma of astma die niet wordt gecontroleerd door astmabehandeling (volgens de actuele GINA-richtlijnen).
- Eerdere intubatie/mechanische beademing voor astma binnen een jaar voorafgaand aan bezoek 1.
- Proefpersonen met pinda-allergie en een medische voorgeschiedenis van ernstige anafylaxie voor pinda worden uitgesloten van dit onderzoek. Ernstige anafylaxie wordt gedefinieerd als graad 3 van het Stadiëringssysteem voor anafylaxie (zie bijlage 4), inclusief één van de volgende:
 - Ernstige hypoxie, aanhoudende hypotensie of meer dan 20% verlaging van systolische of diastolische bloeddruk, of neurologische beperking, of
 - Cyanose of $\text{SpO}_2 \leq 92\%$ in enig stadium, verwarring, cardiovasculaire collaps, bewustzijnsverlies, bradycardie, hartstilstand.
 - Eerdere immunotherapie voor enig voedsel (bijv. orale immunotherapie [met uitzondering van orale immunotherapie van minder dan 1 maand, die ten minste 3 maanden voorafgaand aan bezoek 1 eindigde], sublinguale immunotherapie, specifieke orale tolerantie-inductie) of andere immunotherapie (aeroallergenen, gif*);
 - Gegeneraliseerde ernstige dermatologische ziekte (bijv. ernstige atopische dermatitis, ongecontroleerd gegeneraliseerd eczeem, ichthyosis vulgaris), wijd verspreid over de huid en vooral op de rug, zonder intacte zones voor het aanbrengen van de Viaskin-pleisters

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:	05-11-2019
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Viaskin Peanut (DBV712)
Generieke naam:	na

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	29-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2016-003679-23-NL
CCMO	NL68481.078.19