

**Universitair Medisch Centrum Groningen
Kindergeneeskunde**

Hoofd Prof. dr. mr. A.A.E. Verhagen

Sectie Longziekten / Allergologie

Hoofd sectie Prof. dr. Gerard H. Koppelman

Aan
Deventer Ziekenhuis
t.a.v. Dr. T. Klok, PI, kinderarts-allergoloog
Onderzoeksteam ORKA Studie
Afdeling Kindergeneeskunde
Nico Bolkesteinlaan 75
7416 SE DEVENTER

Datum 15 april 2020
Onderwerp Interim veiligheidsanalyse en advies DSMB voortgang
ORKA (Orale immunotherapie bij jonge kinderen met
voedselallergie) studie (NL67711.075.18)

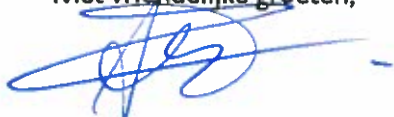
Bijlage(n) 1
Kenmerk AS/gh

Geachte collega,

Hierbij ontvangt u het tussentijds rapport van de DSMB van de ORKA studie.

Hopende u hiermee te hebben geïnformeerd en te allen tijde bereid tot nader overleg,

Met vriendelijke groeten,



Dr. A.B. Sprikkelman (kinderarts-allergoloog, UMCG Groningen)

Dr. H.K. Brand (kinderarts-allergoloog, Amsterdam UMC)

Mw. O. Benjamin (diëtist kindergeneeskunde, Noordwest Ziekenhuisgroep Alkmaar)

CC:

- drs. D. Verhoeven, kinderarts-allergoloog (Reinier de Graaf Gasthuis Delft)
- drs. G.N. van der Meulen, kinderarts-allergoloog (Martini Ziekenhuis Groningen)



umcg

Interim veiligheidsanalyse en advies DSMB voortgang ORKA (Orale immunotherapie bij jonge kinderen met voedselallergie) studie (NL67711.075.18)

Leden DSMB:

Dr. A.B. Sprikkelman (kinderarts-allergoloog, UMCG Groningen)

Dr. H.K. Brand (kinderarts-allergoloog, Amsterdam UMC)

Mw. O. Benjamin (diëtist kindergeneeskunde, Noordwest Ziekenhuisgroep Alkmaar)

Doel DSMB:

Het waarborgen van de veiligheid en het welzijn van deelnemers aan de ORKA studie, door het beoordelen van de (S)AE's van de interventie gedurende het onderzoek.

Werkwijze:

Op 16 maart 2020 heeft een video vergadering plaats gevonden met dhr. Dr. T. Klok, PI ORKA studie, mevr. dr. J. Faber, onderzoeks-coördinator ORKA studie en de leden van de DSMB.

Tijdens deze vergadering is het veiligheidsrapport "Veiligheidsrapportage Maart 2020 versie 1.0" besproken. Naar aanleiding van deze vergadering heeft de DSMB aanvullende informatie gevraagd betreffende interventie (OIT) gerelateerde *Adverse Events* AE's en "Instructiekaart OIT studie voor ouders".

Op 3 april 2020 heeft de DSMB in een besloten video vergadering de documentatie "Beschrijving OIT gerelateerde AE's 24032020" en "Instructiekaart_blanco_cashewnootpasta" besproken en in haar analyse en advies meegenomen.

Resultaten:

Tot 2-3-2020 zijn er in totaal 32 patiënten geïncludeerd in de ORKA studie (zie figuur 1 "Veiligheidsrapportage Maart 2020 versie 1.0"). 66 patiënten zijn hiervoor gescreend, waarvan er nog 3 in afwachting zijn van een provocatie of van start deelname. Van deze 66 patiënten zijn er 22 na provocatie met het betreffende allergeen niet (meer) allergisch gebleken.

Ouders van 7 patiënten hebben afgezien van deelname, 1 patiënt was al te oud voor deelname en 1 patiënt gebruikte al kleine beetjes van het allergeen waarmee de OIT zou worden uitgevoerd.

Van de 32 geïncludeerde patiënten zitten er totaal 25 in de onderhoudsfase en hebben 6 patiënten de controle visite van 6 maand na start onderhoud gehad. Op 02/03/2020 zitten er nog 7 patiënten in de opbouwfase.

In totaal zijn er 12 kinderen die single allergeen OIT krijgen voor pinda, 9 voor kippenei, 2 voor hazelnoot en 9 voor cashewnoot.



umcg

Interim beoordeling voortgang ORKA studie:

"Losses to follow-up":

Er zijn geen "losses to follow up" gerapporteerd tot 2-3-2020.

Compliance van ouders aan voorschriften:

In de "Veiligheidsrapportage Maart 2020 versie 1.0" wordt op pagina 7 het volgende beschreven: "Ook wordt de MediSafe app in veel gevallen goed bijgehouden en kan worden afgeleid dat de OIT in de meeste gevallen dagelijks wordt gegeven met af en toe een uitzondering door "vergeten" of "ziekte."

De DSMB zou graag nog inzage krijgen in hoeveel ouders compliant zijn aan de voorschriften.

Serious Adverse Events (SAE) en Adverse Events (AE):

In de "Veiligheidsrapportage Maart 2020 versie 1.0" wordt op pagina 4 beschreven dat in de studie periode tot 02/03/2020 zich er bij geen van de 32 geïnccludeerde patiënten een ernstig ongewenst voorval heeft voorgedaan (0 Serious Adverse Events (SAEs), Tabel 2, pagina 5).

In totaal zijn er 45 AE's beschreven, waarvan er 27 als allergische reactie gescoord kunnen worden.

De DSMB heeft inzage gevraagd en gekregen in deze interventie (OIT) gerelateerde AE's (document "Beschrijving OIT gerelateerde AE's 24032020"). In dit document zijn de volgende variabelen vastgesteld en per onderzoeksdeelnemer gedocumenteerd: Studienummer, Allergeen OIT, Datum AE, Fase waar AE in studie is opgetreden, Beschrijving AE, Tijd AE na gift OIT, Advies/Medicatie, Aard reactie (lokalisatie, ernst)

Onderzoeksdeelnemer 110011:

Allergeen: pinda

Waar in studie opgetreden? Thuis gift na 1e opbouw in ziekenhuis = 100 mg proteïne

Beschrijving AE: na het hapje is patiënt onrustig, hongerig en begint hij te hoesten. Verder geen piepende ademhaling of benauwdheid. Geen medicatie gegeven, moeder meldt dit als klachten al weg zijn (moeder is arts). Afgesproken om voor volgende gift desloratadine te geven. Moeder belt na volgende hap weer: nu niet lekker, last van buik en spugen. Geen koorts. Zelfde klachten als 24 uur na de provocatie pinda. Onduidelijk of dit allergische reactie is of virale infectie. Besloten om opbouw langzamer te doen en verder te gaan met 50 mg proteïne.

Tijd na gift: 20 min na de gift

Advies/Medicatie: Desloratadine een uur voor de hap en dosering aanpassen.

Aard reactie: B1_Bovenste luchtwegen_mild E1_GI_mild matig F_neurologisch_mild matig

Geduid als: AE

Oordeel DSMB inzake onderzoeksdeelnemer 110011:

De DSMB is van mening dat de 1^e reactie suspect is voor een allergische reactie op pinda. Het hoesten is suspect voor een SAE, echter niet geobjectiveerd door het studie team.

De DSMB adviseert op basis van de gegevens die zij nu ter beschikking heeft, om in dit geval de volgende OIT gift in het ziekenhuis onder supervisie van het onderzoeksteam te geven.



umcg

Het advies van het onderzoeksteam om een antihistaminicum preventief te geven voor de volgende OIT gift thuis, doet vermoeden dat het onderzoeksteam overwoog dat de reactie als een allergische reactie geduid moest worden.

Het preventief geven van een antihistaminicum vooraf aan de OIT gift kan een allergische reactie maskeren en de veiligheid van de onderzoeksdeelnemer bij volgende OIT giften ondermijnen (ook al wordt de dosering OIT gehalveerd), wanneer er dan niet standaard een antihistaminicum wordt gegeven vooraf aan iedere OIT gift.

Onderzoeksdeelnemer 110012:

Allergeen: pinda

Waar in studie opgetreden? 4e gift thuis na 1e opbouw = 100 mg proteïne

Beschrijving AE: Na het geven van de hap pijn keel, jeuk in mond en hees, met desloratadine snel verholpen. Volgende gift geen klachten.

Tijd na gift: 0,5 uur

Advies/Medicatie: Desloratadine. (Hier was adrenaline te overwegen geweest, moeder meldde de reactie pas achteraf).

Aard reactie: B1_Bovenste luchtwegen_mild B2_Bovenste luchtwegen_ernstig

Geduid als: AE

Oordeel DSMB inzake onderzoeksdeelnemer 110012:

De DSMB is van mening dat deze reactie als een SAE geduid moet worden en B2 Bovenste luchtwegklachten ernstig.

Heesheid, valt volgens de "Classificaties van allergische reacties" in C1_Onderzoeks-protocol_ORKA studie_versie 3_020919_clean" pagina 58, onder ernstig en geduid als anafylaxie.

Onderzoeksdeelnemer 110015:

Allergeen: pinda

Waar in studie opgetreden? Bij 3e opbouwstap van 200 mg proteïne

Beschrijving AE: Hoesten en overstuur 1 uur na inname in zkh, later thuis ook piepende ademhaling. Deze jongen is bekend met viral wheezing.

Tijd na gift: 1 uur

Advies/Medicatie: Aerius gegeven. Thuis salbutamol. Halveerschema toegepast. Klacht hield enkele dagen aan: geduid als viral wheezing en niet als allergische reactie op de pinda.

Aard reactie: A1_Onderste luchtwegen_mild

Geduid als: AE

Oordeel DSMB inzake onderzoeksdeelnemer 110015:

De DSMB is van mening dat deze reactie als een SAE geduid moet worden.

De reactie een uur na inname van de OIT gift is zeer suspect voor een allergische reactie, de reactie thuis met een piepende ademhaling idem. Differentiaal diagnostisch kan er sprake zijn geweest van intercurrent viral wheezing, maar aangezien dit onderscheid klinisch niet te maken is en gezien de mogelijk ernstige gevolgen van een onbehandelde allergische reactie dient er ons inziens dan ook gehandeld te worden als bij een allergische reactie, in dit geval een anafylaxie.



umcg

Piepende ademhaling wordt volgens de "Classificaties van allergische reacties" in C1_Onderzoeksprotocol_ORKA studie_versie 3_020919_clean" pagina 58, geduid als anafylaxie.

De DSMB adviseert op basis van de gegevens die zij nu ter beschikking heeft, om in dit geval de volgende OIT gift (ook in het geval van halvering van de dosis) in het ziekenhuis onder supervisie van het onderzoeksteam te geven.

Onderzoeksdeelnemer 110028:

Allergeen: cashewnoot

Waar in studie opgetreden?: Start OIT met 100 mg proteïne, in ziekenhuis zonder bijwerkingen, 1^e dag erna thuis reactie.

Beschrijving AE: Na inname van de OIT thuis eenmalig fors braken, daarna direct weer opgeknapt, geen medicatie nodig gehad. De innames daarna is dit niet voorgevallen.

Tijd na gift: 10 min

Advies/Medicatie: Geen medicatie

Aard reactie: E1_GI_mild matig

Geduid als: AE

Oordeel DSMB inzake onderzoeksdeelnemer 110028:

De DSMB is van mening dat de reactie met eenmalig fors braken 10 minuten na inname van de OIT suspect was voor een allergische reactie. Het advies van de DSMB in dit geval zou zijn geweest om de volgende OIT gift (ook in geval van halvering) in het ziekenhuis te laten plaats vinden onder observatie.

Op grond van de "Instructiekaart_blanco_cashewnootpasta.pdf" en "SOP Noodplan/ Instructiekaart OIT studie" Bijlage 1 Onderzoeksprotocol, is het de DSMB niet duidelijk of ouders weten dat braken een uiting van een allergische reactie kan zijn en of zij weten hoe te handelen bij braken na inname OIT. Op pagina 4 van de instructiekaart ontbreken bij de symptomen van een allergische reactie de volgende symptomen: braken, diarree, piepende ademhaling.

Braken, diarree en piepende ademhaling behoren volgens de "Classificaties van allergische reacties" in C1_Onderzoeksprotocol_ORKA studie_versie 3_020919_clean" pagina 58, tot allergische reacties.

Additionele vragen en opmerkingen van de DSMB:

- Bijlage 1 in het Onderzoeksprotocol bevat het Actieplan voor behandeling van allergische reacties thuis/ SOP Noodplan / Instructiekaart OIT studie.

Het is de DSMB niet duidelijk of ouders altijd bij een vermeende reactie (mild, matig, ernstig) het onderzoeksteam direct inlichten en op welke wijze en of zij overleggen over volgende giften OIT.

- Bijlage 2 in het Onderzoeksprotocol bevat "Instructie voor dagelijkse toediening van voedsel als behandeling van een voedselallergie". Hierin wordt het volgende beschreven: "Na inname bevindt het kind zich minimaal 1 uur onder directe supervisie van ouders." Dit is voor de DSMB niet duidelijk.

In het onderzoeksprotocol C1_Onderzoeksprotocol_ORKA studie_versie 3_020919_clean wordt de primaire onderzoeks parameter gedefinieerd als: "Veiligheid



umcg

op basis van aantal anafylactische reacties dat optreedt binnen 2 uur na toediening van het voedselproduct". Dit betekent dat het kind gedurende 2 uur onder supervisie van ouders/verzorgers moet zijn.

- Op grond van de "SOP Noodplan / Instructiekaart OIT studie" is het de DSMB niet duidelijk of ouders weten dat braken een uiting van een allergische reactie kan zijn en of zij weten hoe te handelen bij braken na inname OIT. Op pagina 4 van de instructiekaart ontbreken bij de symptomen van een allergische reactie de volgende symptomen: braken, diarree, piepende ademhaling.
Braken, diarree en piepende ademhaling behoren volgens de "Classificaties van allergische reacties" in C1_Onderzoeksprotocol_ORKA studie_versie 3_020919_clean" pagina 58, tot allergische reacties.
- De DSMB zou graag nog verduidelijking willen hoe het onderzoeksteam monitort met behulp van de Medisafe App en in welke mate precies ouders zich aan de voorschriften houden. Tevens wil het DSMB verduidelijking als ouders de Medisafe App niet bijhouden, hoe wordt dan de veiligheid en compliance gemonitord?
- De DSMB zou graag nog verduidelijking willen hoe de implementatie van multiple voedselallergenen in het ziekenhuis gaat plaatsvinden. Dit is in onderzoeksprotocol C1_Onderzoeksprotocol_ORKA studie_versie 3_020919 niet geheel duidelijk. Er staat omschreven dat "Indien OIT voor multiple allergenen wordt uitgevoerd, zal dit gelijktijdig gestart en opgedoseerd worden. Als bij individuele patiënten dit tot bijwerking leidt zullen de allergenen wisselend worden opgehoogd". Echter, de vervolgstappen indien zich een allergische reactie danwel anafylaxie na het tegelijk toedienen van multiple allergenen voordoet, ontbreekt. Deze ontvangen wij graag van het onderzoeksteam.

Aanbevelingen DSMB:

- De DSMB adviseert het onderzoeksteam om alle AE's en SAE's binnen 7 dagen schriftelijk te melden aan de DSMB. De DSMB is dan in staat, om eerder dan de officiële interim veiligheidsrapportages, deze reacties te evalueren en het onderzoeksteam te adviseren.
- De DSMB adviseert om ouders altijd bij vermeende (allergische) reacties contact op te laten nemen met het studieteam om de reactie te beoordelen, te evalueren en een advies voor behandeling en continuering OIT thuis (en hoe) of in het ziekenhuis te bespreken.
- De DSMB adviseert om in de "Instructie voor dagelijkse toediening van voedsel als behandeling van een voedselallergie" aan te geven dat het kind gedurende 2 uur (i.p.v. 1 uur) onder supervisie van ouders/verzorgers moet zijn.
- De DSMB adviseert om de symptomen braken, diarree en piepende ademhaling op pagina 4 van de instructiekaart toe te voegen.
- De instructiekaart geeft een opbouwschema van het specifieke proteïne indien de onderhoudsdosering OIT gehalveerd moet worden vanwege een allergische reactie. De DSMB adviseert na een allergische reactie de opbouw in het ziekenhuis te laten plaats vinden.
- Op basis van de huidige resultaten van OIT met een single allergeen adviseert het DSMB om de studie te continueren met maximaal 2 voedselallergenen.
In het onderzoeksprotocol C1_Onderzoeksprotocol_ORKA studie_versie 3_020919_clean wordt de primaire onderzoeks parameter gedefinieerd als: "Veiligheid op basis van aantal anafylactische reacties dat optreedt binnen 2 uur na toediening van het voedselproduct". Dit betekent dat er minimaal 2 uren tijd tussen de verschillende



allergenen moeten zitten, om te beoordelen of een allergeen een allergische reactie geeft of niet. De DSMB adviseert om gezien de praktische haalbaarheid voor ouders en kind een allergeen in de ochtend en een allergeen in de middag/avond te geven. Dit is conform de behandeling met sublinguale immunotherapie met inhalatie allergenen, waarbij maximaal 2 allergenen (1 in de ochtend en 1 in de avond) als veilig en praktisch haalbaar worden gezien.

- Tevens adviseert de DSMB bij starten van de eerste doses en de dosisverhogingen op de dagbehandeling in het ziekenhuis bij multiële allergenen dit niet tegelijkertijd plaats te laten vinden, maar met een interval van 2 uur met 2 uur observatie nadien. Een allergische reactie bij het tegelijkertijd toedienen van allergenen brengt volgens de DSMB de volgende risico's met zich mee:
 - 1) onduidelijkheid over welk allergeen de allergische reactie veroorzaakte
 - 2) eventueel synergistisch effect van 2 allergenen die leiden tot een allergische reactie
 - 3) de onderzoeksdeelnemer wordt mogelijk weer opnieuw blootgesteld aan een (S)AE, omdat de verschillende allergenen nadien nogmaals afzonderlijk gegeven moeten worden.

Ons inziens wegen deze mogelijke gevolgen van een allergische reactie bij het tegelijkertijd toedienen van de allergenen niet op tegen de extra belasting van het afzonderlijk toedienen van de allergenen, namelijk een verblijf van 2 uur langer op de dagbehandeling (bij het toedienen van maximaal 2 allergenen).

Plaats: Groningen

Datum: 14-4-2020

Dr. A.B. Sprickelman (kinderarts-allergoloog, UMCG Groningen)



Mede namens,

Dr. H.K. Brand (kinderarts-allergoloog, Amsterdam UMC)

Mw. O. Benjamin (diëtist kindergeneeskunde, Noordwest Ziekenhuisgroep Alkmaar)



umcg