

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

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

Datum: 05-10-2021
Onderwerp : Interim veiligheidsanalyse en advies DSMB voortgang ORKA (Orale immunotherapie bij jonge kinderen met voedselallergie) studie (NL67711.075.18).

Geachte collega,

Bijgaand 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)

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 18 maart 2021 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 2021" besproken. Naar aanleiding van deze vergadering hebben de DSMB leden op 9 juli 2021 een bezoek gebracht aan het onderzoeksteam in het Deventer Ziekenhuis om op deze manier nadere gegevens per onderzoeksdeelnemer met betrekking tot interventie (OIT) gerelateerde *Serious Adverse Events* (SAE) en *Adverse Events* (AE) door te nemen en te bespreken.

Resultaten:

Zie rapportage "Veiligheidsrapportage Maart 2021", samengevat:

Tot 01/02/2021 zijn er in totaal 55 patiënten geïnccludeerd in de ORKA studie.

Van de 55 geïnccludeerde patiënten hebben 16 patiënten 1 jaar OIT voltooid en zitten 36 patiënten in de onderhoudsfase. Op 01/02/2021 zitten er nog 3 patiënten in de opbouwfase. Opbouw via een rush-schema wordt of is toegepast bij 10 patiënten met een lage drempelwaarde. In totaal zijn 3 patiënten gestopt met de OIT, 2 vanwege bijwerkingen en 1 vanwege weigering van inname van het voedselproduct.

14 kinderen krijgen OIT voor 2 voedselproducten en 2 kinderen voor 3 producten. Het totale aantal OIT-trajecten is daarmee 73: 21 voor pinda, 17 voor kippenei, 7 voor hazelnoot, 15 voor cashewnoot, 8 voor walnoot, 3 voor koemelk en 1 voor linzen en sesam

Interim beoordeling voortgang ORKA studie:

In de studie periode tot 01/02/2021 hebben er zich bij 2 van de 55 geïnccludeerde patiënten een ernstig ongewenst voorval voorgedaan (2 SAEs), zie Tabel 2, pagina 5 "Veiligheidsrapportage Maart 2021". Het eerste voorval betrof een niet OIT gerelateerde opname in een ander ziekenhuis, het tweede voorval betrof een allergische reactie thuis, meest waarschijnlijk op een ander allergeen dan waarvoor OIT wordt gegeven.

In totaal zijn er 84 ongewenste voorvallen (AE) beschreven, waarvan er 55 beschreven zijn als een mogelijke allergische reactie, waarbij ook niet-acuut optredende symptomen zoals opvlamming van eczeem als potentiële reacties geduid zijn. Van deze 55 zijn 43 allergische reacties opgetreden gerelateerd aan het allergeen waarmee de OIT wordt uitgevoerd, zie tabel 2 voor onderverdeling per allergeen. De overige 12 allergische reacties zijn te relateren aan blootstelling aan een ander allergeen dan waarvoor het kind OIT krijgt, beschreven als een reactie op cashew of pijnboompit (pesto), sesam, vis, garnalen/mosselen, walnoot, andere noten, soja, boompollen of onbekend. Er zijn in totaal 9 patiënten geïdentificeerd met één AE, 22 patiënten waarbij 2-4 AEs zijn opgetreden en 2 patiënten waarbij > 4 AEs zijn opgetreden.

Op 9 juli 2021 zijn alle opgetreden SAE's en AE's besproken met het onderzoeksteam. Deze SAE's en AE's zijn gedocumenteerd in "Kopie van Orka_studie (S)AEs_030321".

De bevindingen van de DSMB zijn conform de rapportage.

Aanbevelingen DSMB naar aanleiding van de bespreking dd 9-7-2021:

- De DSMB adviseert het onderzoeksteam om de AE's maandelijks schriftelijk te melden en de SAE's binnen 24 uur 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 ter verduidelijking in de excell file rapportage van alle (S)AEs het volgende toe te voegen:
 - * waar de onderzoekdeelnemer zich in het OIT traject bevindt: instelfase of onderhoudsfase.
 - * of de onderzoekdeelnemer een enkelvoudige OIT krijgt of een meervoudige.
 - * de sensibilisatie status van het betreffende allergeen te vermelden
 - * per onderzoekdeelnemer de frequentie van AE's en SAE's aan te geven.
- De DSMB adviseert om ouders te informeren om het studie team te verwittigen als de onderzoeksdeelnemer in een ander ziekenhuis wordt gepresenteerd of opgenomen, zodat het ORKA onderzoeksteam adviezen kan geven over veilige continuering van de OIT.
- De DSMB adviseert om drop-out van onderzoeksdeelnemers in de rapportage te beschrijven, inclusief of de onderzoeksdeelnemer in het geheel niet meer participeert in de studie of dat alleen 1 of meerdere OIT trajecten zijn gestaakt.
- De DSMB adviseert het onderzoeksteam om voorwaarden op te stellen waarop een onderzoeksdeelnemer in aanmerking komt voor het zogenaamde OIT Rush schema.
- De DSMB adviseert om in de rapportage te beschrijven welke onderzoeksdeelnemers het OIT Rush schema volgen. Dit kan ook worden toegevoegd aan de excell file rapportage van alle (S)AEs.
- De DSMB adviseert om te rapporteren welke onderzoeksdeelnemers een onderhouds behandeling met een anti-histaminicum nodig hebben om allergische reacties ten tijde van de OIT te voorkomen dan wel couperen.
- De DSMB adviseert om ouders altijd bij vermeende (allergische) reacties contact op te laten nemen met het studie team om de reactie te beoordelen, te evalueren en een advies voor behandeling en continuering OIT thuis (en hoe) of in het ziekenhuis te bespreken.

Plaats: Groningen

Datum: 5-10-2021

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



Mede namens,

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

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