

Een onderzoek met eenmalige dosis naar de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van REGN1908-1909 bij deelnemers met allergische rinitis die intranasaal worden geprovoceerd met allergeenextract

Gepubliceerd: 20-06-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

De primaire doelstelling van het onderzoek is het beoordelen van de remming van allergische reacties op een enkele dosis subcutaan (SC) toegediend REGN1908-1909 zoals gemeten door de totale neussymptoomscore (TNSS), de neussymptoomscore op de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40738

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

R1908-1909-ALG-1325, kattenallergie studie

Aandoening

- Allergische aandoeningen
- Bovenste luchtwegaandoeningen (excl. infecties)

Synoniemen aandoening

allergische rinitis, kattenallergie

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: allergische rinitis, Farmacokinetiek, REGN1908-1909, veiligheid, verdraagbaarheid, werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de verandering in TNSS AUC tussen dag 8 en voorbehandeling NAC gedurende het eerste uur van de challenge (0 uur tot uur 1).

Secundaire uitkomstmaten

- * Verandering van voorbehandeling NAC op dagen 29, 57 en 85 in TNSS AUC over het eerste uur van de initiële challenge (0 uur tot uur 1)
- * Verandering van voorbehandeling NAC op dagen 8, 29, 57 en 85 in TNSS AUC gedurende uur 1 tot uur 8 van de initiële challenge
- * Incidentiepercentages van 'treatment-emergent adverse events (TEAEs)' (bij de behandeling optredende bijwerkingen) en ernstige TEAEs tot en met dag 85 bij proefpersonen behandeld met een enkele subcutane dosis van 600 mg REGN1908-1909 of placebo
- * Karakterisering van de belangrijkste FK parameters van REGN1908 en REGN1909 na subcutane gelijktijdige toediening in een verhouding van 1:1.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Kattenallergie is een belangrijke oorzaak van rhinoconjunctivitis en allergisch astma en komt zeer vaak voor in de westerse landen. Personen met een kattenallergie ervaren symptomen zoals niezen, rinorheu, jeuk aan de neus, neusverstopping, conjunctivitis en/of astma bij blootstelling aan katten of huidschilfers van katten. Deze symptomen zijn persisterend bij patiënten met voortdurende blootstelling aan katten en kunnen ernstig zijn, zelfs bij patiënten met episodische blootstellingen.

Felis silvestris catus (huiskat) allergeen 1 (Fel d 1) is het immunodominante kattenallergeen; het wordt geïnhaleerd door zijn associatie met deeltjes van huidschilfers van katten en het wekt immunoglobuline E (IgE)-gemedieerde allergische reacties op bij 90% tot 95% van de patiënten met kattenallergie. Fel d 1 is verantwoordelijk voor 60% tot 90% van de totale allergene activiteit in kattenallergeenextract.

De meeste eerstelijnsbehandelingen zijn gericht op de symptomen van de ziekte. Rhinoconjunctivitisymptomen worden behandeld met antihistaminica en intranasale steroïden, die slechts matig effectief zijn. Ondanks de brede beschikbaarheid van allergiebehandelingen leidt de ontevredenheid van patiënten met de huidige allergiebehandelingen tot een on vervulde behoefte aan nieuwe behandelingen.

REGN1908 en REGN1909 zijn monoklonale antilichamen met een hoge affiniteit (mAbs) die afzonderlijke epitopen op Fel d 1 op niet-competitieve wijze binden. Het 1:1 mengsel van deze twee antilichamen vertoonde een remmend effect op de allergische reactie op Fel d 1 in een murien model van allergie dat superieur was aan het remmend effect van elk van beide lichamen alleen. Daarom zullen REGN1908 en REGN1909 klinisch worden getest als mengsel (aangeduid als REGN1908-1909). REGN1908-1909 kan therapeutisch profijt bieden voor patiënten met kattenallergie van wie de symptomen met de huidige behandelingen niet effectief kunnen worden behandeld.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van het onderzoek is het beoordelen van de remming van allergische reacties op een enkele dosis subcutaan (SC) toegediend REGN1908-1909 zoals gemeten door de totale neussymptoomscore (TNSS), de neussymptoomscore op de visuele analoge schaal (VAS) en de peak nasal inspiratory flow (PNIF) bij kattengesensitiseerde proefpersonen met allergische rhinitis die intranasaal worden gechallengeerd met kattenhaarextract (NAC).

De secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn:

- *Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van een enkele dosis subcutaan toegediend REGN1908-1909 bij kattengesensitiseerde proefpersonen met allergische rhinitis.

- * Beoordelen van het farmacokinetisch (PK) profiel van REGN1908-1909 na

toediening van een subcutane enkele dosis.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase-1b, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, single-dose, proof-of-mechanism onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid van voorbehandeling met een enkele subcutane dosis REGN1908-1909 bij de remming van een allergische reactie op een NAC door passieve immunisatie. Ongeveer 70 katten-ge sensitiseerde proefpersonen gediagnosticeerd met katten-geïnduceerde allergische rhinitis zullen worden ingeschreven, op basis van een positieve reactie op NAC met kattenhaarextract, en 1:1 worden gerandomiseerd op dag 1 aan het krijgen van 600 mg REGN1908-1909 of placebo, subcutaan toegediend. De proefpersoonrandomisatie zal worden gestratificeerd naar 2 blokken: het centrum in Londen (Quintiles Phase I Unit) en alle andere onderzoekscentra gecombineerd.

De proefpersonen zullen screening ondergaan bij 2 bezoeken: op dag -28 en op dag -14 (+/- 2 dagen).

Bij screeningbezoek 1 (dag -28) zullen de proefpersonen het proces van geïnformeerde toestemming ondergaan en zullen er een huidpriktest met kattenhaar en andere allergeenextracten ter bevestiging van sensitisatie voor respectieve allergenen, allergeenspecifieke IgE-tests voor een panel van allergenen en standaardscreeningprocedures worden uitgevoerd.

Voorbehandeling/screening NAC

Bij screeningbezoek 2 (op dag -14 [+/- 2 dagen]) zal een enkele NAC met kattenhaarextract worden uitgevoerd. De totale neussymptoomscore (gemeten op een schaal van 0 tot en met 12) is gebaseerd op beoordeling van 4 symptomen beoordeeld op een schaal van 0 (geen) tot en met 3 (ernstig) voor verstopping, jeuk en rinorreu en 0 (geen) tot en met 3 (5 maal niezen of meer) voor niezen, en zal worden gebruikt als primaire uitlezing van de allergische reactie. Naast de TNSS zullen de VAS neussymptoomscore (gemeten op een schaal van 0 [geen symptomen] tot en met 100 [maximale neussymptomen]) en de PNIF (meting van de neusdoorlaatbaarheid [l/min]) worden gebruikt voor het beoordelen van de allergische reactie op NAC op verschillende tijdpunten, zoals beschreven in het studie handboek.

De proefpersonen moeten een TNSS *2 voorafgaand aan NAC (na 0 uur) en een peak TNSS *7 geïnduceerd door NAC hebben binnen het eerste uur (0 uur tot uur 1) bij de screening NAC om in aanmerking te komen voor randomisatie op dag 1.

De TNSS, de VAS neussymptoomscore en PNIF-metingen verkregen bij het screening NAC-bezoek zullen worden beschouwd als een baselinereactie en gebruikt voor werkzaamheidsbeoordelingen op de tijdpunten na behandeling met REGN1908-1909.

Dag 1 behandeling

Op dag 1 (baseline) zullen in aanmerking komende proefpersonen worden

gerandomiseerd aan het krijgen van een enkele subcutane toediening (als 3 injecties) van geblindeerd onderzoeksgeneesmiddel (REGN1908-1909 mengsel) in een totale dosis van 600 mg (300 mg van elke mAb) of placebo.

Na REGN1908-1909 behandeling NACs (dagen 8, 29, 57 en 85)

Op de dagen 8 (+/- 2 dagen), 29 (+/- 2 dagen), 57 (+/- 3 dagen) en 85 (+/- 3 dagen), na behandeling met REGN1908-1909, zal een NAC met dezelfde toenemende doses allergeen worden uitgevoerd als bij het screening NAC-bezoek (dag -14 [+/- 2 dagen]), ongeacht de TNSS waarden die gemeten worden in de loop van de allergeen titratie. De allergeentitratie zal doorgaan tot de screeningprovocatiedosis niet overschrijden (de dosis allergeen die nodig was voor het bereiken van TNSS >7 bij het screeningbezoek). Een kattenhaar huidpriktest zal worden herhaald bij het bezoek op de dagen 29 en 85.

Naast de TNSS zal een VAS neussymptomenscore (gemeten op een schaal van 0 tot en met 100) en PNIF (l/min) worden gebruikt voor het vaststellen van de reactie op NAC.

De neussymptomenscores op de visueel analoge schaal zullen worden beoordeeld op de dag van het screening NAC-bezoek (dag -14 [+/- 2 dagen]) en op de dagen 8, 29, 57 en 85 op verschillende tijdstippen gedurende NAC-bezoeken, zoals beschreven in het studie handboek.

De peak nasal inspiratory flow (l/min) zal worden gemeten door een neusspirometer bij het screening NAC-bezoek (dag -14 [+/- 2 dagen]) en op de dagen 8, 29, 57 en 85 op verschillende tijdstippen tijdens NAC-bezoeken, zoals beschreven in het studie handboek. De proefpersonen zullen de Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) invullen ter beoordeling van de subjectieve impact van allergische symptomen op de kwaliteit van leven. De scores zullen worden beoordeeld bij het screeningbezoek (dag -28) en op de dagen 1, 8 en 85 (einde onderzoek) of ten tijde van vroege beëindiging.

Neussecreetmonsters zullen worden afgenomen bij het screening NAC-bezoek (dag -14 [+/- 2 dagen]) en op de dagen 8, 29, 57 en 85. Neussecreetmonsters zullen worden afgenomen na nasale lavage maar voorafgaand aan de initiële challenge (0 uur) en na 15 en 30 minuten en 1, 2, 4, 6 en 8 uur na de challenge met allergeen. De neussecreetmonsters zullen worden afgenomen nadat de beoordelingen van de neussymptomen op de TNSS, PNIF en VAS zijn voltooid. Monsters voor veiligheidslaboratoriumanalyse zullen worden verkregen bij screening (dag -28), op dag 1 (voorafgaand aan geneesmiddeltoediening) en op de dagen 29, 57 en 85 (einde onderzoek) of ten tijde van vroegebeëindiging.

Bloedmonsters voor de bepaling van de totale REGN1908 en REGN1909 in het serum zullen worden afgenomen op dag 1 (voorafgaand aan geneesmiddeltoediening) en op de dagen 4, 8, 29, 57 en 85 (einde onderzoek) of ten tijde van vroege beëindiging. Anti-geneesmiddel (anti-REGN1908 en anti-REGN1909) antilichaam

(ADA) monsters (serum) zullen worden afgenomen op dag 1 (voorafgaand aan geneesmiddeltoediening) en op dagen 29, 57 en 85 (einde onderzoek) of ten tijde van vroege beëindiging.

Serummonsters voor meting van de totale immunoglobuline E spiegels (IgE) en allergeenspecifieke IgE spiegels (IgE-specifiek voor Fel d 1, Fel d 2, huidschilfers van katten, galactose-1, 3-alfa-galactose en een panel van algemene regionale allergenen) en verkennende antilichammetingen zullen worden afgenomen

tijdens de screening (op dag -28), op dag 1 (voorafgaand aan geneesmiddeltoediening) en op de dagen 8, 29, 57 en 85 (einde onderzoek) of ten tijde van vroege beëindiging.

Serum- en plasmamonsters voor verkennend onderzoek zullen tijdens de screening worden afgenomen (op dag -14 [$\pm$ 2 dagen], voorafgaand aan de screening NAC) en op dag 1 (voorafgaand aan toediening van het onderzoeksgeneesmiddel), op de dagen 8, 29, 57 en 85 (einde onderzoek) of ten tijde van vroege beëindiging.

Volbloedmonsters voor verkennende RNA-analyse zullen worden afgenomen op dag 1 (voorafgaand aan toediening van onderzoeksgeneesmiddel) en dag 8.

Volbloedmonsters voor verkennende immunomonitoring-assays, waaronder basophil histamine release (BHR) en basophil activation test (BAT) zullen worden afgenomen op de screening NAC dag (dag -14 [$\pm$ 2 dagen]), op dag 1 (voorafgaand aan toediening van onderzoeksgeneesmiddel) en op de dagen 8, 29 en 85 (einde onderzoek) of ten tijde van vroege beëindiging. Monsters zullen worden afgenomen voorafgaand aan NAC of onderzoeksgeneesmiddeltoediening. Deze analyse zal beperkt zijn tot proefpersonen ingeschreven in het onderzoekscentrum in

Londen (Quintiles Phase I Unit). Een genomisch DNA-monster zal worden afgenomen bij het bezoek op dag 1 (of bij een ander onderzoeksbezoek) bij proefpersonen die toestemming hebben gegeven voor de optioneel farmacogenomische substudie. Informatie over bijwerkingen (AE's) en gelijktijdige medicatie zal worden verzameld vanaf het tijdstip van de geïnformeerde toestemming tot en met dag 85 (einde onderzoek) of tot het moment van vroege beëindiging.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Subcutane injectie met IP, intranasale challenge aan allergische rhinitis met allergeenextract, huidpriktest, venapunctie, vragenlijsten.

Inschatting van belasting en risico

- * Allergische reactie (kan ernstig zijn).
- * Vorming van antilichamen tegen onderzoeksgeneesmiddel.
- * Ongemak als gevolg van de huidprikprocedure; lokale reactie op de prikplaats, symptomen zoals jeuk over het gehele lichaam,

niezen en opzwellen van de oogleden (1 op de 10.000 mensen) of anafylactische shock die fataal kan zijn (zeer zelden).

* Bloedafnamen; ongemak door de naaldprik (vaak), bloeduitstorting op de plaats van de naaldprik (niet vaak), infectie op de plaats van de naaldprik (zelden) of flauwvallen of duizeligheid (niet vaak).

* Onvoorzienbare of onbekende risico's: bijv. voor het ongeboren kind, of kanker.

Contactpersonen

Publiek

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Old Saw Mill River Road 777
Tarrytown 10591
US

Wetenschappelijk

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Old Saw Mill River Road 777
Tarrytown 10591
US

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. Over het algemeen gezonde mannen en vrouwen van 18 tot en met 55 jaar oud;
2. Body Mass Index (BMI) tussen 18,0 kg/m² en 32,0 kg/m²;
3. Voorgeschiedenis van allergische rhinitis die wordt verergerd door blootstelling aan katten;
4. Kattensensitisatie bevestigd bij screening door zowel: i) positieve huidpriktest met kattenhaarextract (gemiddelde diameter van de huidverdikking minimaal 3 mm groter dan negatieve controle) ii) positieve allergeenspecifieke IgE-tests voor huidschilfers van katten en Fel d 1 (*0,35 kAU/l voor beide allergenen);
5. Positieve NAC (die wordt gedefinieerd als een piek-TNSS-score >7 [op een 12-puntsschaal] en met een prechallenge TNSS *2) bij neusallergeenchallenge met kattenhaarextract bij screening;
6. Normale longfunctie zoals beoordeeld door de onderzoeker. Proefpersonen met astma moeten een gedwongen uitademingsvolume in 1 seconde (FEV1) hebben van * 80% van de verwachte waarde bij screening;
7. Bereid en in staat om zich te houden aan afspraken voor centrumbezoeken en onderzoekgerelateerde procedures;
8. Ondertekend informatie- en toestemmingsformulier afgeven;
9. In staat zijn onderzoekgerelateerde vragenlijsten te begrijpen en in te vullen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Persisterende chronische of actieve terugkerende infectie waarvoor behandeling met antibiotica, antivirale middelen of antischimmelmiddelen is vereist of onbehandelde ademhalingsinfecties binnen 4 weken voorafgaand aan het screeningbezoek;
2. Serumcreatinine, alkalinefosfatase, leverenzymen (aspartaataminotransferase [AST] en alanineaminotransferase [ALT]), totaal bilirubine (tenzij de onderzoeker bewijs heeft dat verhoogd indirect bilirubine overeenkomt met een syndroom van het Gilbert-type) hoger dan 1,5 x de bovengrens van normaal (1,5 x ULN), of laboratoriumbevindingen die bewijs tonen van orgaandisfunctie of een klinisch significante afwijking van de normale range, zoals bij het screeningbezoek besloten door de onderzoeker;
3. Klinisch significante afwijkingen bij lichamelijk onderzoek, waargenomen tijdens het screeningbezoek;
4. Een aanzienlijke mechanische neusobstructie of een voorgeschiedenis van neus- of sinuschirurgie welke naar mening van de onderzoeker de uitvoering van NAC in de weg kan staan;
5. Gebruik van gelijktijdige geneesmiddelen binnen 3 weken voorafgaand aan het screeningbezoek, waaronder antihistaminica, leukotriëneremmers, mestcelremmers, lokale corticosteroiden

waaronder intranasale corticosteroïden, orale of lokale decongestiva, lokale calcineurineremmers, bètablokkers, voedingssupplementen, zonder recept verkrijgbare geneesmiddelen en gebruik van systemische corticosteroïden binnen 12 weken;

6. Gebruik van anti-IgE-behandeling binnen 6 maanden voorafgaand aan screening;
7. Voorgeschiedenis van SIT met kattenallergeen en vaccins tegen kattenallergie;
8. SIT met een allergeen binnen 3 maanden voorafgaand aan screening;
9. Wonen in een huishouden met 1 of meer katten of chronische blootstelling aan katten binnen 3 maanden voorafgaand aan het screeningbezoek en tijdens de duur van het onderzoek;
10. Proefpersonen met een gras-, boom- of Artemesiasensitisatie (bij screening bevestigd door zowel een positieve huidpriktest als een positieve allergeenspecifieke IgE-test [$> 0,35$ kAU/l] voor respectieve allergenen) kunnen uitsluitend worden ingeschreven aan het eind van het regionale pollenseizoen en naar het oordeel van de onderzoeker. Opmerking: Gelet op de regionale verschillen zal bij allergeenblootstelling het desbetreffende seizoensallergeen worden getest;
11. Proefpersonen die volgens de onderzoeker een grote verandering in de allergieblootstelling verwachten in hun huiselijke omgeving of werkomgeving tijdens de studie;
12. Proefpersonen die behandeld worden met stoffen waarvan het bekend of waarschijnlijk is dat zij in interactie zijn met adrenaline (bijv. bètablokkers, ACE-remmers, tricyclische antidepressiva of andere geneesmiddelen) binnen 3 weken voorafgaand aan screening;
13. Ziekenhuisopname om elke reden binnen 30 dagen na het screeningbezoek;
14. Astma waarvoor chronische behandeling is vereist (behalve proefpersonen met astma die worden behandeld met intermitterend salbutamol) of atopische dermatitis waarvoor behandeling nodig is met lokale of systemische corticosteroïden en/of calcineurineremmers binnen 6 maanden voorafgaand aan screening;
15. Humaan immunodeficiëntievirus (hiv) infectie of hiv-seropositiviteit bij het screeningbezoek
16. Positief hepatitis B oppervlakteantigeen (HBsAg) of hepatitis C-antilichaam bij het screeningbezoek;
17. Bekende overgevoeligheid voor doxycycline of voor (een van) de bestanddelen van de productformulering van het onderzoek;
18. Voorgeschiedenis van ernstige astmatische reactie of anafylaxie na blootstelling aan katten;
19. Deelname aan een klinische onderzoeksstudie waarin een ander onderzoeksgeneesmiddel wordt beoordeeld of behandeling binnen 90 dagen of minimaal 5 halfwaardetijden (welk daarvan het langst is) met het onderzoeksgeneesmiddel voorafgaand aan de screeningstest;
20. Een positieve serum-hCG-zwangerschapstest bij het screeningbezoek;
21. zwangere vrouwen of vrouwendie borstvoeding geven
22. Seksueel actieve mannen* of vrouwen in de vruchtbare leeftijd** die niet bereid zijn om adequate anticonceptie te gebruiken tijdens het onderzoek (tot de adequate anticonceptiemaatregelen behoren stabiel gebruik van orale anticonceptiemiddelen of andere op recept verkrijgbare farmaceutische anticonceptiemiddelen gedurende 2 of meer

menstruatiecycli voorafgaand aan screening; spiraaltje [IUD]; bilaterale tubaligatie; vasectomie; condoom plus anticonceptiesponsje, -schuim of -gelei of pessarium plus anticonceptiesponsje, -schuim of -gelei).

* Anticonceptie is niet vereist voor mannen met gedocumenteerde vasectomie.

** Postmenopauzale vrouwen worden pas beschouwd als niet in de vruchtbare leeftijd wanneer de menstruatie ten minste 12 maanden uitblijft. zwangerschapstesten en anticonceptie zijn niet vereist voor vrouwen met gedocumenteerde hysterectomie of afgebonden eileiders.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	02-02-2015
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	n/a
Generieke naam:	REGN1908-1909

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	20-06-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2013-004950-68-NL
CCMO	NL49085.056.14
Ander register	U1111-1155-2258