

Een 48-weeks, dubbelblind, gerandomiseerd, multinational, multicenter, referentiebehandeling gecontroleerd klinisch onderzoek met 2 parallele groepen van een *vaste combinatie' beclomethasondipropionaat plus formoterolfumaraat toegediend via pMDI (CHF 1535 Foster®) versus formoterol bij patiënten met ernstig chronisch obstructief longlijden.

Gepubliceerd: 11-06-2010 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

Primair doel: Aantonen dat CHF 1535 tweemaal daags superieur is aan formoterol tweemaal daags wat de frequentie van COPD-exacerbaties na 48 weken van behandeling betreft en wat de longfunctie betreft (verandering van het vóór de medicatietoediening...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38218

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Forward studie

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

chronische obstructieve longaandoening, COPD

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Chiesi Farmaceutici

Overige ondersteuning: Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: beclomethasondipropionaat plus formoterolfumaraat, CHF 1535, chronisch obstructief longlijden (COPD), formoterol

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Op longfuncties gebaseerd eindpunt:

Superioriteit van CHF 1535 ten opzichte van formoterol wat de verandering van het vóór de medicatietoediening gemeten ochtend-FEV1 betreft vanaf de aanvang van het onderzoek tot 12 weken.

Op symptomen gebaseerd eindpunt:

Superioriteit van CHF 1535 ten opzichte van formoterol wat de frequentie van COPD-exacerbaties betreft.

Secundaire uitkomstmaten

Op longfuncties gebaseerde secundaire eindpunten:

Verandering van het vóór de medicatietoediening gemeten ochtend-FEV1 vanaf de aanvang van het onderzoek tot 12 weken, binnen de behandelingsgroepen.

Verandering van het vóór de medicatietoediening gemeten ochtend-FEV1 vanaf de

aanvang van het onderzoek tot 48 weken.

Vóór de medicatietoediening gemeten ochtend-FEV1 bij alle klinische visites.

Vóór medicatietoediening gemeten FVC bij alle klinische visites.

Vóór medicatietoediening gemeten FEV1 over de behandelingsperiode (gemiddeld).

FEV1 2 uur na medicatietoediening.

Op symptomen gebaseerde secundaire eindpunten:

Tijd tot eerste COPD-exacerbatie.

St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ).

Gebruik van noodmedicatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronische obstructieve longziekte (COPD) is een ruim verspreide ziekte waarbij episodes van exacerbaties regelmatig voorkomen. Deze exacerbaties worden gekenmerkt door acute verergering van de luchtwegklachten met toename van luchtwegobstructie en air trapping. Dit vereist meestal behandeling met bijkomende medicatie. Het verminderen van het aantal exacerbaties is een belangrijk doel in de COPD behandeling aangezien dit een zware impact heeft op de levenskwaliteit en prognose van de patiënt alsook op de COPD gerelateerde kosten. Hoewel ziektepreventie het uiteindelijke doel is wanneer COPD is gediagnosticeerd bevelen de laatste Global Initiative for Chronic Obstructive Lung disease (GOLD) richtlijnen aan dat de belangrijkste therapeutische doelen het verlichten van symptomen, het voorkomen van progressie van de ziekte, het verbeteren van de inspanningstolerantie, het verbeteren van de gezondheidstoestand, het voorkomen en behandelen van complicaties, het voorkomen en behandelen van exacerbaties en het verminderen van de mortaliteit moet zijn.

De eerstelijnsbehandeling voor de behandeling van klinische stabiele COPD zijn momenteel bronchodilatoren. De tweedelijnsbehandeling zijn inhalatiecorticosteroïden (ICS), afhankelijk van de ernst en frequentie van de exacerbaties.

Bronchodilatoren mogen indien nodig genomen worden door de patiënten om de symptomen te verlichten. Ze mogen ook regelmatig genomen worden om symptomatische verslechtering te voorkomen.

Vooraf β 2-agonisten en anticholinergica worden gebruikt als bronchodilatatoren. Langwerkende β 2-agonisten (LABAs) (bv. salmeterol en formoterol) tonen een lange duur van de effecten, gemiddeld meer dan 12 uur, en laten daarom een tweemaal daagse toediening toe.

ICSs hebben aangetoond een reeks inflammatoire indices te verkleinen. Het gebruik van een vaste combinatie LABAs en ICSs vermindert de frequentie van de exacerbaties en verbetert de longfunctie en symptomen alsook de algemene gezondheidstoestand.

Het studiegeneesmiddel, CHF 1535, is een vaste combinatie van volgende actieve bestanddelen:

- Beclometasondipropionaat (BDP), een inhalatie corticosteroïd (ICS)
- Formoterol (FF), een langwerkende β 2-agonist (LABA), dat werkt als bronchodilatator

CHF 1535 is wereldwijd al goedgekeurd voor de standaard behandeling van volwassen astmatische patiënten. Deze studie wordt uitgevoerd met de intentie om het product te registreren voor de behandeling van COPD.

Het doel van deze studie is om de superioriteit van CHF 1535 (BDP + FF 100/6 μ g 2 puffs 2x/dag) versus Formoterol alleen (FF 12 μ g 1 puff 2x/dag) te bewijzen in de behandeling van COPD patiënten voor de reductie van het aantal exacerbaties en het verbeteren van de longfunctie in termen van pre-dose FEV1.

De studie wordt in de winter uitgevoerd omdat er dan een piek is in het aantal voorvallen. Om gegevens te bekomen over de werkelijke last van de ziekte worden gegevens over de gezondheidstoestand van de patiënten ook bekomen door het gebruik van een elektronisch dagboek, de EXACT-PRO.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

Aantonen dat CHF 1535 tweemaal daags superieur is aan formoterol tweemaal daags wat de frequentie van COPD-exacerbaties na 48 weken van behandeling betreft en wat de longfunctie betreft (verandering van het vóór de medicatietoediening gemeten ochtend-FEV1 vanaf de aanvang van het onderzoek tot 12 weken) bij patiënten met ernstig COPD.

Secundaire doelen:

Het beoordelen van de werkzaamheid van CHF 1535 met betrekking tot longfunctieparameters (verandering van het vóór de medicatietoediening gemeten ochtend-FEV1 vanaf de aanvang van het onderzoek tot 12 weken binnen de behandelingsgroepen, verandering van het vóór de medicatietoediening gemeten ochtend-FEV1 vanaf de aanvang van het onderzoek tot 48 weken, het vóór de medicatietoediening gemeten ochtend-FEV1 en de vóór medicatietoediening gemeten FVC bij alle klinische visites, het vóór medicatietoediening gemeten FEV1 over de behandelingsperiode (gemiddeld), het 2 uur na medicatietoediening gemeten FEV1), tijd tot de eerste COPD-exacerbatie, gezondheidstoestand van de patiënt zoals beoordeeld met de St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), gebruik van noodmedicatie, alsmede het beoordelen van het veiligheidsprofiel in termen van ongewenste voorvallen (AE*s), ongewenste reacties op de medicatie (ADR*s),

hematologie/chemie en vitale functies.

Onderzoeksopzet

Dubbelblinde, gerandomiseerde, multinationale, multicentrische, klinische studie met 2-armige parallelgroep.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tijdens de inlooperperiode van 2 weken ontvangen alle patiënten formoterolfumaraat 12 µg, één inhalatie tweemaal daags. Tijdens de behandelingsperiode krijgt groep A beclomethasondipropionaat 100 µg plus formoterol 6 µg (CHF1535), twee inhalaties tweemaal daags, en groep B formoterol 12 µg (Atimos®), één inhalatie tweemaal daags, plus placebo, één inhalatie tweemaal daags.

Inschatting van belasting en risico

De studie bestaat uit een inlooperperiode van 2 weken en een behandelingsperiode van 48 weken. Gedurende de studie zullen er 8 bezoeken plaatsvinden.

- Bij bezoek 0 zal de arts instructies geven aan de patiënt voor het volgende bezoek:

Patiënten moeten de hele nacht nuchter blijven voor het volgende bezoek.

Patiënten mogen volgende geneesmiddelen niet inhaleren:

o kortwerkende β_2 -agonisten (bijv. salbutamol) 8 uur voorafgaand aan het volgende bezoek

o langwerkende beta-2-agonisten of combinaties van een langwerkende beta-2-agonist en geïnhaleerde corticosteroïde 12 uur voorafgaand aan het volgende bezoek,

o kortwerkende anticholinergica of combinaties van een kortwerkende β_2 -agonist en een kortwerkend anticholinergicum 12 uur voorafgaand aan het volgende bezoek,

o langwerkende anticholinergica (tiotropium) in de 72 uur voorafgaand aan het volgende bezoek.

- Bij bezoek 1 zal de arts vragen naar de medische voorgeschiedenis van de patiënt.

- Bij alle bezoeken behalve bezoek 0 zal de arts vragen naar veranderingen in de huidige medische behandeling van de patiënt.

- Bij alle bezoeken behalve bezoek 0 zal er een lichamelijk onderzoek uitgevoerd worden.

- Bij alle bezoeken behalve bezoek 0 worden de longfuncties getest (FEV1 vóór medicatietoediening en FVC)

- Bij bezoek 1 wordt FEV1 na toediening van bronchusverwijder salbutamol getest.

- Bij bezoek 2 t.e.m. 7 wordt FEV1 2 uur na toediening van onderzoeksmedicatie getest.

- Bij alle bezoeken behalve bezoek 0 worden de bloeddruk en hartslag gemeten.

- Dagelijks vullen de patiënten 's avonds de EXACT-PRO vragenlijst in op hun BlackBerry®.

- Bij bezoek 2 en 7 vullen de patiënten de St. George's respiratory vragenlijst in.
- Bij bezoek 1 en 7 wordt een electrocardiogram gemaakt.
- Bij alle bezoeken behalve bezoek 0 zal de arts vragen naar eventuele bijwerkingen.
- Bij bezoek 1 en 7 wordt een bloedmonster genomen voor routinematige laboratoriumtests.
- Bij bezoek 1 en 7 wordt ook een bloed-zwangerschapstest uitgevoerd bij vrouwen die zwanger zouden kunnen worden.
- Bij bezoek 1 en 2 wordt de patiënt getraind in het gebruik van de inhalator en de BlackBerry®.
- Bij bezoek 1 t.e.m. 6 zal de arts instructies geven aan de patiënt voor het volgende bezoek: de patiënt wordt gevraagd het onderzoeksgeneesmiddel niet in de 12 uur vóór het volgende bezoek te nemen en de rescue salbutamol niet in de 8 uur vóór dit bezoek en de tiotropium niet in de 72 uur vóór dit bezoek.

Alle geneesmiddelen kunnen bijwerkingen veroorzaken. Beclomethasondipropionaat en formoterol zijn medicinale producten die al vele jaren in talloze landen op de markt zijn. Het onderzoeksgeneesmiddel CHF 1535 is een combinatie vergelijkbaar met andere combinaties (Symbicort®, Seretide®) verkrijgbaar op de markt; daarom kunnen bijwerkingen worden verwacht die optreden bij elk van de verbindingen en vergelijkbaar met die gemeld voor de andere combinaties.

De meest frequente bijwerkingen zijn:

- Vaak (bij minder dan 1 op de 10 mensen):

Hoofdpijn, schorheid, zere keel.

- Soms (bij minder dan 1 op de 100 mensen):

Hartkloppingen, ongewoon snelle hartslag en hartritmestoornissen, bepaalde veranderingen in het electrocardiogram (ECG),

Griepsymptomen, schimmelinfecties (in mond en keel), schimmelinfecties in de vagina, holteontsteking, neusverkoudheid, oorontsteking, geïrriteerde keel, hoesten en slijm ophoesten, astma-aanval.

Misselijkheid, abnormale of veranderde smaak, brandende lippen, droge mond, slikproblemen, indigestie, last van de maag, diarree.

Spierpijn en spierkrampen, roodheid van het gezicht, toegenomen bloedtoevoer naar bepaalde weefsels in het lichaam, excessief zweten, trillerigheid, rusteloosheid, duizeligheid.

Veranderingen van sommige bestanddelen van het bloed: afname van het aantal witte bloedcellen, toename van het aantal bloedplaatjes, daling van het kaliumgehalte in het bloed, stijging van de bloedsuikerspiegel, toename van insuline, vrije vetzuren en ketonen in het bloed.

De risico's van dit onderzoek zijn minimaal daar alle geneesmiddelen geregistreerd zijn en alle patiënten op elk moment van de studie onder behandeling staan met actieve medicatie.

Contactpersonen

Publiek

Chiesi Farmaceutici

Via Palermo 26/A
43122 Parma
IT

Wetenschappelijk

Chiesi Farmaceutici

Via Palermo 26/A
43122 Parma
IT

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. Mannen en vrouwen > 40 jaar die vóór de start van welke onderzoekgerelateerde procedure dan ook een formulier voor geïnformeerde toestemming hebben getekend of voor wie een wettelijke vertegenwoordiger schriftelijke geïnformeerde toestemming heeft gegeven (indien van toepassing).
2. Poliklinische patiënten met ernstig COPD (stadium III van de GOLD-richtlijnen 2008), gekenmerkt door kortademigheid, verminderde inspanningscapaciteit, moeheid en herhaaldelijke exacerbaties die bijna altijd invloed op de kwaliteit van leven van de patiënt hebben, en tevens:

- a) Rookgeschiedenis van ten minste 10 pakjaren, waarbij zowel actuele als ex-rokers in aanmerking komen. Ex-rokers zijn gedefinieerd als rokers die minstens 6 maanden voor de screening met roken zijn gestopt.
- b) $30\% \leq FEV1 < 50\%$ van de voorspelde normale waarde na toediening van bronchusverwijder.
- c) $FEV1/FVC < 0,7$ na toediening van bronchusverwijder.
- 3. Een gedocumenteerde (bijv. dossier dat bij een ziekenhuisopname van de patiënt is gemaakt) geschiedenis van ten minste één exacerbatie in de laatste 12 maanden. Een COPD-exacerbatie is als volgt gedefinieerd:
Een langdurige verergering van de conditie van de patiënt (dyspnoe, hoesten en/of productie/purulentie van sputum), vanuit stabiele toestand en buiten de normale dagelijkse variaties, die acuut begint en die een verandering van de reguliere medicatie bij een patiënt met onderliggend COPD nodig maakt, bestaande uit het voorschrijven van systemische corticosteroïden en/of antibiotica, of de noodzaak tot een bezoek aan de Spoedeisende Hulp of ziekenhuisopname.
- 4. Een coöperatieve houding en het vermogen om te worden geschoold in het juiste gebruik van dosisaerosolen.
- 5. Een coöperatieve houding en het vermogen om te worden geschoold in het herkennen van verergering van de symptomen van COPD en het op de juiste wijze vastleggen van de veranderingen in het digitale platform (BlackBerry®), dat de EXACT-PRO-vragenlijst bevat.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven. Vrouwen die zwanger zouden kunnen worden en geen effectieve anticonceptie toepassen, TENZIJ ze aan de volgende definitie van postmenopauzaal voldoen: gedurende 12 maanden natuurlijke (spontane) amenorroe of 6 maanden spontane amenorroe met serum-FSH-spiegel > 40 mIE/ml of toepassing van een of meer van de volgende acceptabele anticonceptiemethoden:
 - a) chirurgische sterilisatie (bijv. bilaterale tubaligatie, hysterectomie);
 - b) hormonale anticonceptie (implantaat, pleister, oraal, injectie);
 - c) dubbele-barrièremethoden (elke combinatie van twee van de volgende: IUD, mannen- of vrouwencondoom, ring, spons, cervixkapje).
 Ook totale onthouding kan een acceptabele anticonceptiemethode zijn, mits de leeftijd, carrière, leefstijl of seksuele gerichtheid van de patiënt naar het oordeel van de onderzoeker garandeert dat de patiënt zich eraan houdt. Periodieke onthouding (bijv. kalender-, ovulatie-, symptothermale, post-ovulatiemethode) en terugtrekking zijn geen acceptabele anticonceptiemethoden. De betrouwbare anticonceptie moeten tijdens de hele studie en gedurende 30 dagen nadat met het onderzoeksgeneesmiddel is gestopt worden volgehouden.
- 2. Diagnose astma.
- 3. Allergische rhinitis of andere atopische ziekte (bijv. eczeem) in de anamnese.
- 4. Obstructieve klachten die vroeg in het leven (bijv. op kinderleeftijd) zijn begonnen.
- 5. Instabiele concomitante ziekte: bijv. ongecontroleerde hyperthyreoïdie, ongecontroleerde diabetes mellitus of andere endocriene ziekte; substantiële leverfunctiestoornis; substantiële

nierfunctiestoornis; belangrijke niet-COPD-longaandoening (bijv. tuberculose, longkanker of dergelijke); cardiovasculair lijden (bijv. coronairlijden dat niet onder controle is, ongereguleerde hypertensie); gastro-intestinale aandoening die niet onder controle is (bijv. actief ulcus pepticum); neurologische aandoening; hematologische aandoening die niet onder controle is; auto-immuunziekte die niet onder controle is, of een andere aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker invloed op de bruikbaarheid van de resultaten van de studie zou kunnen hebben.

6. Tekenen van hartfalen (NYHA-klasse IV).

7. Klinisch relevante, afwijkende laboratoriumuitslagen die wijzen op een belangrijke of instabiele concomitante ziekte die naar het oordeel van de onderzoeker invloed op de bruikbaarheid van de resultaten van de studie zou kunnen hebben.

8. Patiënten met een serumkaliumspiegel $< 3,5$ mEq/l (of $3,5$ mmol/l).

9. Patiënten met nauwe-kamerhoekglaucoom.

10. Patiënten met COPD-exacerbaties waarvoor systemische corticosteroïden nodig zijn in de 4 weken die aan de screening voorafgaan en tijdens de inlooperperiode van 2 weken.

11. Patiënten die langdurig (minstens 12 uur per dag) zuurstoftherapie nodig hebben voor chronische hypoxemie.

12. Patiënten die in de 2 maanden die aan de screeningvisite (visite 1) voorafgaan en tijdens de inlooperperiode van de studie met depot-corticosteroïden worden behandeld.

13. Veranderingen in de dosis, het toedieningsschema, de formulering of het tiotropium-preparaat binnen 3 maanden voor de screeningvisite (visite 1) en tijdens de inlooperperiode.

14. Veranderingen in de dosis, het toedieningsschema, de formulering of het orale theofylline-preparaat binnen 3 maanden voor de screeningvisite (visite 1) en tijdens de inlooperperiode van de studie.

15. Patiënten die met langwerkende antihistaminica (bijv. astemizol, terfenadine) worden behandeld in de 2 maanden die aan de screeningvisite (visite 1) voorafgaan en tijdens de studieduur van 50 weken.

16. Patiënten die met bètablokkers worden behandeld in de week die aan de screeningvisite (visite 1) voorafgaat en tijdens de studieduur van 50 weken.

17. Patiënten met allergie, gevoeligheid of intolerantie voor sympathicomimetische geneesmiddelen of corticosteroïden of voor een van de hulpstoffen in de onderzoeksgeneesmiddelen.

18. Patiënten met tekenen van alcohol- of drugsmisbruik, of die zich naar het oordeel van de onderzoeker niet aan het studieprotocol houden of niet trouw de onderzoeksmedicatie gebruiken.

19. Deelname aan een andere klinische studie met een experimenteel geneesmiddel in de 4 weken die aan de screeningvisite (visite 1) voorafgaan.

20. Patiënten die vanwege COPD chronische mechanische beademing nodig hebben.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-10-2010
Aantal proefpersonen:	19
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Atimos 12 µg
Generieke naam:	Formoterol fumarate 12 µg
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Foster 100/6 µg
Generieke naam:	CHF 1535 100/6 µg
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ventolin
Generieke naam:	Salbutamol 100 µg
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2010

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-08-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	27-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2009-012546-23-NL
CCMO	NL32536.060.10