

Een 12 weken durend multicenter-, gerandomiseerd, dubbelblind, dubbelplacebo-onderzoek met 2 armen en parallelle groepen waarbij de werkzaamheid en veiligheid van Foster® 100/6 (beclomethasonpropionaat 100 µg plus formoterol 6 µg/pufje) - tweemaal daags twee pufjes - wordt vergeleken met Symbicort® 200/6 (budesonide 200 µg plus formoterolfumaraat 6 µg/pufje) - tweemaal daags twee inhalaties - op parameters van kleine-luchtwegfunctie bij patiënten met chronische obstructieve longziekte (COPD).

Gepubliceerd: 18-05-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Primaire doelstellingenAantonen van de grotere werkzaamheid van kleine deeltjes Foster® 100/6 (tweemaal daags twee pufjes) in vergelijking met grotere deeltjes Symbicort® 200/6 (tweemaal daags twee inhalaties), wat betreft de reductie van het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38416

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FAIR

Aandoening

- Longvaataandoeningen

Synoniemen aandoening

chronische bronchitis, Rokerslong

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Chiesi Farmaceutici

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Longziekten, Respiratoire aandoeningen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire werkzaamheidsvariabelen

Verandering vanaf baseline tot einde van behandeling in residuaal volume na toediening.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire werkzaamheidsvariabelen:

- Veranderingen vanaf baseline in FEV1, FVC, FEV1/FVC, IVC/FVC, RV, TLC, RV/TLC, FRC, FRC/TLC, RV/VC, Raw, eff en sGaw, eff.

- Veranderingen vanaf baseline in luchtwegweerstand (R5, R20, R5-20) en reactantie bij 5 Hertz (X5) (in een subset van ten minste 50% van patiënten van vooraf geselecteerde instellingen);
- Veranderingen vanaf baseline in COPD-symptoomscores (voor elke afzonderlijke score en de totale score);
- Verandering vanaf baseline in percentage COPD-symptoomvrije dagen;
- Verandering vanaf baseline in gebruik van noodgeneesmiddel salbutamol of ipratropiumbromide (pufjes per dag);
- Verandering vanaf baseline in percentage dagen waarop noodgeneesmiddel salbutamol of ipratropiumbromide niet wordt gebruikt;
- Transition Dyspnoea Index (TDI) score op dag 84 (V4);
- Clinical COPD Questionnaire (CCQ);
- Fysieke activiteit (door middel van pedometer);
- Borsteluitstrijkje uit neus (mRNA-expressie);
- Aantal patiënten met verergering van hun COPD.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronische obstructieve longziekte (COPD) is een ongeneeslijke, slopende en progressieve ziekte die dodelijk kan zijn. De recente Global Burden of Disease Study beoordeelt COPD als één van de 6de belangrijkste oorzaken van sterfte en de 12e grootste oorzaak van morbiditeit in de wereld. Bovendien zijn er trends in het gebruik van medische zorg, bronnen geven aan dat de economische kosten van COPD nog steeds toenemen in directe relatie tot de vergrijzing, de toename van de prevalentie van de ziekte en de kosten van nieuwe en bestaande medische en public health interventies.

Het doel van deze studie is het aantonen van de hogere effectiviteit van kleine

deeltjes Foster ® 100 / 6 (twee puffjes tweemaal daags) versus grote deeltjes Symbicort ® 200 / 6 (twee inhalaties tweemaal daags), in termen van restvolume verlaging bij patiënten met chronisch obstructieve longziekte. Daarnaast zullen we de effectiviteit van de test behandelingen evalueren in termen van vermindering van de symptomen, verbeteringen in de gezondheidstoestand (beoordeeld door specifieke vragenlijsten) en in de parameters gerelateerd aan de functie van de kleine luchtwegen bij chronische obstructieve longziekte, en zullen we de balans veiligheid evalueren.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

Aantonen van de grotere werkzaamheid van kleine deeltjes Foster® 100/6 (tweemaal daags twee puffjes) in vergelijking met grotere deeltjes Symbicort® 200/6 (tweemaal daags twee inhalaties), wat betreft de reductie van het residuale volume bij patiënten met chronische obstructieve longziekte.

Secundaire doelstellingen

Beoordelen van werkzaamheid van de onderzochte behandelingen wat betreft de vermindering van symptomen, verbeteringen van gezondheidsstatus (door middel van specifieke vragenlijsten) en parameters die gerelateerd zijn aan de kleine-luchtwegfunctie bij patiënten met chronische obstructieve longziekte, en beoordelen van de veiligheid van de onderzoeksbehandelingen.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase IIIb, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy, 2-arm parallel groep design voorafgegaan door een 4-weken durende run-in periode in 144 patiënten met een leeftijd ≥ 40 jaar met COPD. De studie vergelijkt de werkzaamheid en veiligheid van Foster ® 100 / 6 (twee puffjes tweemaal daags) versus Symbicort ® 200 / 6 (twee inhalaties tweemaal daags), over een 12-weken durende behandelingsperiode.

De studie plan voorziet in:

- Een pre-screening bezoek (V0 in week -5 vóór de randomisatie bezoek) gedurende welke klinische instructies het aanpassingsvermogen van patiënten bepalen aan de studie procedures die zullen worden uitgevoerd. Dit kan gedaan worden wanneer de deelnemers hebben ingestemd met deelname en ondertekend hebben het toestemmingsformulier.
- Een screening bezoek (V1, week -4) waarin patiënten met COPD en longhyperinflatie zullen worden geselecteerd.
- Een 4-weken durende run-in periode waarin patiënten een standaard behandeling met Symbicort ® Turbuhaler ® 200 / 6 ug, 1 inhalatie per dag ontvangen (Dagelijkse dosis van 400 ug BUD plus FF 12 ug) en hebben niet-toegestane medicatie genomen voorafgaand aan de behandelingsperiode
- Een randomisatie bezoek (V2, week 0) waarbij patiënten zullen worden toegewezen aan een van de twee behandelings-armen, latere bezoeken zullen

plaatsvinden, in klinieken na 4 weken (V3) en na 12 weken (V4) van de behandeling.

Na 8 weken van de behandeling zal een telefooncontact plaatsvinden om de bijwerkingen opgetreden sinds het laatste bezoek, verandering van co-medicatie die genomen wordt door de patiënt vast te leggen en om elke consumptie van medische bronnen te documenteren.

Het einde van het onderzoek wordt gedefinieerd als het laatste bezoek van het laatste patiënt. Na 7-10 dagen van de laatste studie medicatie inname, zal een follow-up telefonisch contact uitgevoerd worden om de status van elke bijwerking die nog onzeker was op het laatste bezoek na te gaan.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling A: Foster® (beclomethason-dipropionaat 100 µg plus formoterol 6 µg/ eenheidsdosis), tweemaal daags 2 pufjes Foster® tweemaal daags 2 inhalaties Symbicort® Turbohaler® placebo
Behandeling B: Symbicort® Turbohaler® (budesonide 200 µg plus formoterol-fumaraat 6 µg/pufje) tweemaal daags 2 pufjes Foster® placebo tweemaal daags 2 inhalaties Symbicort® Turbohaler

Inschatting van belasting en risico

Alle geneesmiddelen kunnen bijwerkingen veroorzaken. Beclomethason-dipropionaat en formoterol zijn geneesmiddelen die al jarenlang in veel landen op de markt zijn. Het onderzoeksgeneesmiddel Foster® is een combinatie die te vergelijken is met andere op de markt verkrijgbare combinatiegeneesmiddelen (Symbicort®, Seretide®). Bijwerkingen die verband houden met elk van de stoffen in de combinatie en soortgelijke bijwerkingen als die zijn gerapporteerd voor de andere combinaties, kunnen dan ook verwacht worden.

Mogelijke bijwerkingen worden hieronder vermeld, in volgorde van mate van voorkomen.

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

Hoofdpijn, heesheid, keelpijn.

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

- Hartkloppingen, ongewoon snelle hartslag en hartritmestoornissen, veranderingen in het ECG (elektrocardiogram).

- Griepachtige symptomen, schimmelinfecties (van de mond en keel), schimmelinfecties van de vagina, bijholteontsteking, rinitis, oorontsteking, keelirritatie, (productieve) hoest, astma-aanval.

- Misselijkheid, abnormale of verminderde smaakzin, brandend gevoel in de lippen, droge mond, problemen bij het slikken, indigestie, ongesteldheid van de maag, diarree.

- Spierpijn en -krampen, rood worden van het gezicht, verhoogde bloedtoevoer naar bepaalde lichaamsweefsels, overmatig zweten, trillen, rusteloosheid,

duizeligheid.

- Verandering van sommige bestanddelen van het bloed: daling van het aantal witte bloedcellen, toename van het aantal bloedplaatjes, daling van de kaliumspiegel, toename van de bloedsuikerspiegel, toename van de spiegel van insuline, vrije vetzuren en ketonen.

- Zelden (treedt op bij minder dan 1 op 1000 mensen):

Een beklemd gevoel op de borst, overslaand hart (wordt veroorzaakt door te vroege samentrekking van de hartkamers), hogere of lagere bloeddruk, nierontsteking, enkele dagen aanhoudende zwelling van de huid en slijmvliezen, netelroos of galbulten.

- Zeer zelden (treedt op bij minder dan 1 op 10.000 mensen):

Onregelmatige hartslag, kortademigheid, verergering van astma, ongewoon gedrag, slaapstoornissen en hallucinaties, een daling van het aantal bloedplaatjes, zwelling van de handen en voeten.

Zoals bij alle geneesmiddelen het geval is, bestaat ook bij dit geneesmiddel het risico op een onvoorziene allergische reactie. Overgevoeligheidsreacties als huidallergieën, jeuk van de huid, huiduitslag, rood worden van de huid, zwelling van de huid of slijmvliezen, vooral van de ogen, het gezicht, de lippen en keel kunnen optreden.

Zoals ook bij andere inhalatiebehandelingen het geval is, bestaat bij deze behandeling onmiddellijk na gebruik een risico op verergerende kortademigheid en een fluitende ademhaling (paradoxe bronchospasmen).

Langdurig gebruik van inhalatiecorticosteroïden kan in zeer zeldzame gevallen systemische effecten hebben: daartoe behoren problemen met de werking van bijniere (adrenosuppressie), afname van de botmineraaldichtheid (dunner worden van de botten), groeiachterstand bij kinderen en adolescenten, verhoogde oogboldruk (glaucoom), cataracten.

Bij gezondheidsproblemen die te maken hebben met het onderzoek, krijgt de patiënt daarvoor onmiddellijk een geschikte behandeling.

Indien de patiënt salbutamol of ipratropiumbromide moet gebruiken, tijdens het onderzoek als noodgeneesmiddel krijgt, ondervindt de patiënt mogelijk bijwerkingen die verband houden met dit geneesmiddel: de vaakst voorkomende zijn hoofdpijn, duizeligheid, trillen, hoesten en plaatselijke irritatie. Soms treden ook spierkrampen, tachycardie en hartkloppingen op.

De bloedafnamen veroorzaken mogelijk licht ongemak en er kan soms een kleine bloeditstorting ontstaan of een lichte ontsteking van het vat dat voor de bloedafname wordt gebruikt. Deze effecten verdwijnen normaal gesproken binnen een paar dagen.

Bij zwangere vrouwen bestaan mogelijk onbekende risico's voor de foetus (ongeboren kind). Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, mogen tijdens de gehele

duur van de onderzoeksperiode niet zwanger zijn en ook niet proberen om zwanger te worden. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moeten tijdens hun deelname aan het onderzoek en gedurende 30 dagen daarna een betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken, zoals: chirurgische sterilisatie (bijv. tweezijdige eileiderafbinding, hysterectomie), hormonale anticonceptie (oraal, implanteerbaar, pleister, injecteerbaar), barrièremethoden [condoom of afsluitend kapje (diafragma of cervixkapje/pessarium) met spermadodend schuim/gel/crème/zetpil]] of onthouding (bijv. nonnen). Tijdens bezoek 1 en bezoek 4 wordt bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd een zwangerschapstest gedaan met behulp van wat bloed. Vrouwen die borstvoeding geven, mogen ook niet deelnemen aan dit onderzoek, omdat het onderzoeksgeneesmiddel via de borstvoeding mogelijk in het lichaam van het kind komt, wat schadelijk kan zijn. De patiënt wordt verzocht om onmiddellijk contact op te nemen met onderzoeksarts mocht hij/zij ondanks de voorzorgsmaatregelen zwanger raken tijdens het onderzoek. De onderzoeksarts verwijdt de patiënt vervolgens onmiddellijk uit het onderzoek.

Voor deelnemende mannen geldt dat ze onmiddellijk de onderzoeksarts op de hoogte moeten stellen wanneer ze gedurende hun deelname aan het onderzoek hun partner zwanger hebben gemaakt.

Bepaalde geneesmiddelen mag de patiënt niet gebruiken: de onderzoeksarts vertelt welke geneesmiddelen tijdens het onderzoek niet mogen gebruikt worden. Indien er verandering optreedt in de geneesmiddelen die de patiënt naast het onderzoeksgeneesmiddel gebruikt, moet hij/zij de onderzoeksarts daarover van tevoren inlichten.

De patiënt mag gedurende 2 maanden voorafgaand aan dit onderzoek niet hebben deelgenomen aan een ander onderzoek waarbij dezelfde geneesmiddelen werden gebruikt en onderzocht als in dit onderzoek en mag ook niet aan een ander onderzoek deelnemen terwijl dit onderzoek aan de gang is.

De informatie die dit onderzoek oplevert, helpt ons mogelijk om COPD-patiënten in de toekomst een nieuw werkzaam combinatiegeneesmiddel te bieden dat naar verwachting een positief effect zal hebben op de volgzzaamheid (d.w.z. de mate waarin een patiënt instructies van de arts opvolgt) en de gezondheid van de patiënt.

De patiënt krijgt, ongeacht in welke groep hij/zij wordt ingedeeld, een werkzaam geneesmiddel voor zijn ziekte waarvan we verwachten dat het de longfuncties verbetert. Daarnaast wordt de patiënt zijn ziekte en algemene gezondheid zorgvuldig en nauwgezet in de gaten gehouden door de arts. Hierdoor kan de arts de patiënt een behandeling voorschrijven die beter bij de patiënt past wanneer het onderzoek voorbij is (door de dosering van het geneesmiddel of de geneesmiddelen aan te passen dat/die de patiënt voorafgaand aan het onderzoek gebruikte of door een ander(e) geneesmiddel(en) aan de bestaande behandeling toe te voegen, etc.).

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)

Inclusiecriteria

1. Mannen of vrouwen met COPD van 40 jaar of ouder die een toestemmingsformulier hebben ondertekend voorafgaand aan welke onderzoeksgerelateerde procedure dan ook of namens wie het toestemmingsformulier is ondertekend door een wettige vertegenwoordiger, indien van toepassing.
2. Poliklinische patiënten met een klinische diagnose van ernstige tot zeer ernstige COPD en:
a) die een rookverleden hebben van ten minste 10 *pakjesjaren* [(aantal gerookte sigaretten

per dag) * (aantal rookjaren)] / 20; zowel huidige als ex-rokers komen in aanmerking;

b) die in de 2 maanden voorafgaand aan bezoek 1 regelmatig een bronchodilatator (bijv. β_2 -agonist, anticholinergica) hebben gebruikt;

c) die een post-bronchodilatator FEV1 hebben van $< 50\%$ van de voorspelde normale waarde bij bezoek 1;

d) die een post-bronchodilatator FEV1/FVC hebben van $< 0,7$ bij bezoek 1;

f) die een plethysmographische reservelongsacaciteit (FRC) hebben van $> 120\%$ van de voorspelde normale waarde (bij bezoek 1 en bezoek 2);

g) die een Baseline Dyspnoea Index (BDI) score hebben van ≤ 10 (bij bezoek 1 en 2);

3. met een bereidwillige houding en de capaciteit om het juiste gebruik van een pMDI- en DPI-inhalator (Turbohaler® multidose poederinhalator) aan te leren.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria

1. Diagnose van astma of andere klinisch of functioneel relevante ademhalingsstoornissen (andere dan COPD) die naar het oordeel van de onderzoeker de interpretatie van gegevens kan beïnvloeden.
2. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen en die geen doeltreffende anticonceptie gebruiken TENZIJ ze voldoen aan de volgende definitie van postmenopauzaal: 12 maanden natuurlijke (spontane) amenorroe of 6 maanden spontane amenorroe met FSH-spiegel in serum van > 40 mIU/ml of vrouwen die een of meer van de volgende aanvaardbare anticonceptiemethoden gebruiken:
 - a) chirurgische sterilisatie (bijvoorbeeld bilaterale tubaligatie, hysterectomie);
 - b) hormonale anticonceptie (implanteerbaar, pleister, oraal, injecteerbaar);
 - c) barrièremethoden: condoom of afsluitend kapje (diafragma of cervixkapje/pessarrium) met spermadodend(e) schuim/gel/crème/zetpil.
 Betrouwbare anticonceptie dient gedurende het gehele onderzoek te worden toegepast en gedurende 30 dagen nadat met het onderzoeksgeneesmiddel is gestopt.
3. Klinisch instabiele gelijktijdige ziekte: bijvoorbeeld hyperthyroïdisme, diabetes mellitus of andere endocriene ziekte; aanzienlijk verminderde leverfunctie; aanzienlijk verminderde nierfunctie; cardiovasculaire ziekte (bijvoorbeeld coronaire hartziekte, hypertensie, hartfalen); maagdarmziekte (bijvoorbeeld actieve maagzweer); neurologische ziekte; hematologische ziekte; autoimmuunstoornissen, of andere aandoening die volgens de arts de beoordeling van de resultaten van het onderzoek kan beïnvloeden.
4. Patiënten met nauwe-hoek-glaucoom.
5. Klinisch aanzienlijke laboratorium- en ECG-afwijkingen die wijzen op een aanzienlijke of instabiele gelijktijdige ziekte die volgens de arts de beoordeling van de resultaten van het onderzoek kan beïnvloeden.
6. Patiënten bij wie in de 2 maanden voorafgaand aan de screening en tijdens de onderzoeksperiode verergering van COPD en/of symptomatische infectie van de luchtwegen optreedt, waarbij het gebruik van antibiotica nodig is (ten minste 5 dagen). Verergering van COPD wordt gedefinieerd als: *Een aanhoudende verslechtering van de toestand van de patiënt (dyspneu, hoesten en/of sputumproductie/purulentie), vanaf een stabiele toestand en

verdergaand dan normale dag-tot-dag variaties, met een acuut begin en waarbij de medicatie van de patiënt met onderliggende COPD moet worden aangepast en waarbij onder meer systemische corticosteroïden (ten minste 3 dagen) en/of antibiotica (ten minste 5 dagen) moeten worden voorgeschreven of waarbij een bezoek aan de eerste hulp of ziekenhuisopname noodzakelijk is*.

7. Patiënten die langdurige (dagelijks > 12 uur) zuurstoftherapie nodig hebben voor chronische hypoxemie.

8. Patiënten die met depotcorticosteroïden zijn behandeld in de 2 maanden voorafgaand aan bezoek 1 en hiermee worden behandeld tijdens de *run-in*-periode.

9. Patiënten waarvan bekend is dat ze allergisch, overgevoelig of intolerant zijn voor sympathicomimetische geneesmiddelen of inhalatiecorticosteroïden of voor een hulpstof in de onderzoeksgeneesmiddelen.

10. Patiënten bij wie naar het oordeel van de onderzoeker aanwijzingen zijn voor alcohol- of drugsverslaving, die zich niet houden aan het onderzoeksprotocol of die zich niet aan de aanwijzingen met betrekking tot de onderzoeksbehandeling houden.

11. Een grote chirurgische ingreep in de voorgaande 3 maanden of tijdens het onderzoek die het naleven van de onderzoeksprocedures door de patiënt kan beïnvloeden (bijvoorbeeld bij plethysmografie).

12. Deelname aan een ander klinisch onderzoek met een onderzoeksgeneesmiddel in de 2 maanden voorafgaand aan bezoek 1.

13. Patiënten die voortdurend mechanisch beademd moeten worden voor hun COPD.

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:	30-09-2011
Aantal proefpersonen:	170

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Foster®
Generieke naam: formoterol(fumaraat) 6 µg/beclometason(dipropionaat) 100 µg
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-05-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-08-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-10-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-10-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-03-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-03-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-04-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2010-022895-30-NL
CCMO	NL36468.042.11