

Een gerandomiseerd, dubbelblind, dubbel-dummy, met parallelle groepen, multicenter, 24 tot 52 weken durend onderzoek om de werkzaamheid en de veiligheid van een Budesonide/ Glycopyrronium/ Formoterol Fumaraat (BGF) afgemeten dosis inhalator (MDI) te vergelijken met die van een Budesonide/ Formoterol Fumaraat (BFF) MDI en met die van een Symbicort® pMDI in volwassen en adolescente deelnemers met astma dat onvoldoende onder controle is. (KALOS)

Gepubliceerd: 03-12-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Het onderzoeken van de werking/effect van de triple-combinatie Budesonide, Glycopyrronium en Formoterol Fumarate (PT010) versus de duo-combinatie Budesonide/Formoterol Fumarate op astma exacerbaties bij volwassen en adolescente patiënten die astma...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51184

Bron

Verkorte titel

KALOS

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

Astma, Longziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: opdrachtgever/sponsor AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BGF MDI, Onvoldoende Astma Controle, Triple-combinatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel is om het effect van BGF MDI ten opzichte van BFF MDI of Symbicort pMDI op de longfunctie te beoordelen bij proefpersonen met onvoldoende gecontroleerde astma, met als primaire uitkomstmaat de verandering ten opzichte van de baseline FEV1 gemeten in de ochtend vóór medicatie-dosis gedurende 24 weken.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelen zijn (1.) het beoordelen van het effect van BGF MDI ten opzichte van BFF MDI of Symbicort pMDI op de longfunctie bij deelnemers met onvoldoende gecontroleerde astma en (2.) het beoordelen van het effect van BGF MDI ten opzichte van BFF MDI of Symbicort pMDI op longfunctie, patiënt-

gerapporteerde uitkomsten (PROs) en symptomen in deelnemers met onvoldoende gecontroleerd astma. De secundaire uitkomstmaten die hierbij gebruikt worden zijn (1.) de verandering ten opzichte van de baseline FEV1 AUC0-3 gedurende 24 weken, (2.) het percentage responders in ACQ-7 (* 0,5 afname is gelijk aan respons) in week 24, gedurende 24 weken of gedurende 12 tot 24 weken, (3.) het percentage responders in ACQ-5 (*0,5 afname is gelijk aan respons) in week 24, gedurende 24 weken of gedurende 12 tot 24 weken, (4.) het percentage responders in de Astma Quality of Life-vragenlijst gedurende 12 jaar en ouder (AQLQ +12) (*0,5 toename is gelijk aan respons) in week 24, gedurende 24 weken of gedurende 12 tot 24 weken, (5.) het percentage responders in de St.George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) (*4,0 gelijk aan respons) in week 24, (6.) begin van de actie op dag 1: absolute verandering in FEV1 na 5 minuten op dag 1 en (7.) het percentage ernstige astma-exacerbaties tijdens de behandelingsperiode.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Astma is een heterogene ziekte die wordt gekenmerkt door chronische luchtwegontsteking en bronchiale hyperreactiviteit. Verergering van astmasymptomen en obstructie van de luchtwegen kan leiden tot een status van astma die levensbedreigend kan zijn. Dit vormt een aanzienlijke last voor astma patiënten en leidt tot aanzienlijke (in)directe economische kosten. Ongeveer 339 miljoen mensen in alle delen van de wereld hebben astma. Wereldwijd zijn er ongeveer 1000 astma-gerelateerde sterfgevallen per dag en astma behoort tot een van de belangrijkste oorzaken van invaliditeit. Een deel van de volwassen en adolescente astmapatiënten heeft astma onvoldoende onder controle, ondanks behandeling met een gemiddelde of hoge dosis ICS/LABA. De richtlijnen van het Globale Initiatief voor Astma (GINA) bevelen in dit geval een intensivering van de therapie aan. De toevoeging van LAMA aan ICS/LABA is een geschikte

behandelingsoptie voor deze populatie. Deze toevoeging zou een belangrijke stap kunnen zijn in de zorg voordat overgegaan wordt op systemische of invasieve therapieën zoals bronchiale thermoplastiek. Deze toevoeging zou dus een belangrijke rol kunnen spelen bij de behandeling van astma in combinatie met andere controlerende medicatie. Het doel van deze studie is om het effect aan te tonen van een triple combinatie ICS/LAMA/LABA op de vermindering van ernstige astma-exacerbaties, het verbeteren van de longfunctie en verhogen van gezondheid-gerelateerde kwaliteit van leven.

Doel van het onderzoek

Het onderzoeken van de werking/effect van de triple-combinatie Budesonide, Glycopyrronium en Formoterol Fumarate (PT010) versus de duo-combinatie Budesonide/Formoterol Fumarate op astma exacerbaties bij volwassen en adolescente patiënten die astma onvoldoende onder controle hebben.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase III gerandomiseerd, dubbelblind, dubbel-placebo, met parallelle groepen, multicentrum, variabele lengte, werkzaamheid- en veiligheidsbeoordeling studie, waarin twee doses Budesonide, Glycopyrronium en Formoterol Fumaraat (BGF) Afgemeten Dosis Inhalator (MDI) (320/28.8/9,6 *g en 320/14,4/9,6 *g) vergeleken worden met Budesonide en Formoterol Fumaraat (BFF) MDI 320/9,6 *g (een ICS/LABA die momenteel in ontwikkeling is) en Symbicort pMDI 320/9 *g bij volwassen en adolescente deelnemers die astma hebben dat onvoldoende onder controle is (ACQ-7 totaalscore *1,5), ondanks behandeling met een gemiddelde of hoge dosis ICS/LABA. Volwassen deelnemers (adolescenten dus niet) moeten ook een gedocumenteerde geschiedenis hebben van ten minste één astma-exacerbatie in de 12 maanden voorafgaand aan Visite 1. Alle doses zijn afgestemd op de som van twee teugen. Alle onderzoek-interventies worden tweemaal daags (BID) toegediend gedurende minimaal 24 weken en maximaal 52 weken. De studie eindigt wanneer de laatste gerandomiseerde deelnemer 24 weken gerandomiseerde studie-interventie en een veiligheidsopvolging van 2 weken heeft voltooid, via telefonisch contact. Deze studie zal worden uitgevoerd op ongeveer 560 locaties wereldwijd en zal ongeveer 2800 volwassen en adolescente deelnemers willekeurig includeren. Het aantal deelnemers per behandelarm kan worden verhoogd op basis van een geblindeerde herschatting van de steekproefomvang (BSSR).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen worden gerandomiseerd op basis van een 1:1:1:1 ratio naar BGF MDI (320/57.6/9.6>g / day), BGF MDI (640/28.8/19.2>g / day), BFF MDI (640/19.2>g / day) of Symbicort pMDI (320/18>g / day).

Inschatting van belasting en risico

De proefpersoon wordt gevraagd de site maximaal 15 keer te bezoeken. De bezoektijd duurt maximaal 4 uur (hoewel proefpersonen die deelnemen aan de deelonderzoeken visites hebben met een bezoektijd tot 13 uur). Aan het einde van het onderzoek (2 weken na de laatste dosis) wordt minimaal 1 keer telefonisch contact opgenomen met de proefpersoon. Bloed- en urinemonsters zullen in deze studie maximaal 4 keer worden verzameld voor veiligheidslaboratoriumbeoordeling of verkennend biomarker onderzoek. Het totale volume bloed dat zal worden verzameld, is ongeveer 50 ml. De proefpersoon zal tijdens 4 site visites een lichamelijk onderzoek ondergaan. De proefpersoon zal tijdens elk bezoek een spirometrie test ondergaan en tijdens 4 bezoeken een serie spirometrie testen ondergaan over een periode van maximaal 4 uur. De proefpersoon zal tijdens het onderzoek tweemaal een FeNO-test ondergaan. Albuterol reversibiliteit zal één keer tijdens het onderzoek worden geëvalueerd, met een mogelijke herhaalde meting bij een opvolgend bezoek als de reversibiliteit-criteria de eerste keer niet worden vervuld. Tijdens het onderzoek wordt bij 5 bezoeken een hartfilmpje gemaakt. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten bij alle bezoeken ter plaatse (15 keer) een urinemonster afgeven om een zwangerschapstest uit te voeren. Bij alle ziekenhuisbezoeken (maximaal 15 keer) zal de proefpersoon vragenlijsten moeten invullen. De proefpersoon moet elke dag ('s ochtends en' s avonds) thuis vragenlijsten invullen in een e-Diary.

De proefpersoon (alleen in de 12-uur spirometrie substudie) zal een serie spirometrie testen ondergaan over een periode van 12 uur na de dosis tijdens 2 bezoeken tijdens het onderzoek. De proefpersoon (alleen in de 12-uur farmacokinetische substudie) zal over een periode van 12 uur plasmamonsterafnames ondergaan tijdens 1 van de locatiebezoeken (waarbij in totaal 110 ml bloed wordt afgenomen). De proefpersoon (alleen in de Holter-substudie) zal tijdens 3 bezoeken een 24 uur Holter-monitoring geïnitieerd krijgen waarbij de proefpersoon de volgende dag terug moet keren naar de kliniek om de Holter-monitor te verwijderen.

De proefpersoon (alleen wanneer ingestemd met optionele genetische analyse) zal eenmaal een bloedmonsterafname (6 ml) ondergaan.

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Prinses Beatrixlaan 582
Den Haag 2595BM
NL

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Prinses Beatrixlaan 582
Den Haag 2595BM
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

(1.) Vrouwelijke of mannelijke proefpersonen van 12 tot en met 80 jaar, op het moment van ondertekening van de ICF. (2.) Deelnemers met een gedocumenteerde geschiedenis (* 1 jaar voorafgaand aan Visite 1) van astma, waarbij de diagnose is gesteld door een arts volgens de GINA-richtlijnen [GINA 2020]. Voor adolescente deelnemers (12 tot <18 jaar) moeten medische dossiers van 1 jaar voorafgaand aan Visite 1 worden verstrekt om een consistente evaluatie en follow-up van de behandeling bij die deelnemers te garanderen. (3.) Deelnemers die regelmatig een stabiel en dagelijks ICS/LABA-regime hebben toegepast (inclusief een stabiele ICS-dosis), gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan Visite 1. (4.) Een gedocumenteerde geschiedenis van ten minste één astma-exacerbatie waarvoor gebruik van systemische corticosteroïden (oraal of IV) gedurende ten minste 3 dagen EN een bijbehorend doktersbezoek, ziekenhuisopname of SEH-bezoek als gevolg van astma (binnen 3 dagen na het gebruik van corticosteroïden) in de 12 maanden voorafgaand aan Visite 1. (5.) ACQ-7 totale score *1,5 bij Visite 1, 3 en 5 (pre-randomisatie). (6.) Een pre-bronchodilatator FEV1 <80% voorspelde normale waarde bij Visite 1, 2, 3, 4 en 5 (pre-randomisatie) voor deelnemers * 18 jaar OF een pre-bronchodilatator

FEV1 <90% voorspelde normaal waarde bij Visite 1, 2, 3, 4 en 5 (pre-randomisatie) voor deelnemers van 12 tot <18 jaar. (7.) Gedocumenteerde reversibiliteit voor albuterol, die wordt gedefinieerd als een post-albuterol-toename in FEV1 van * 12% en * 200 ml voor deelnemers * 18 jaar OF een post-albuterol-toename van FEV1 van * 12% voor deelnemers 12 tot <18 jaar bij Visite 2, of bij Visite 3 als herhaalde tests nodig zijn. (8.) Bereid en, naar de mening van de onderzoeker, in staat om de huidige astmatherapie aan te passen, zoals vereist door het protocol. (9.) Geen andere astmamedicatie ontvangen dan run-in BFF MDI BID en albuterol zoals nodig tijdens screening, behalve voor toegestane medicatie gedefinieerd in Tabel 8 en systemische corticosteroïden of ICS voor de behandeling van een astma-exacerbatie (zie paragraaf 5.5.2 over Screening extensie). (10.) Geen luchtweginfectie binnen 4 weken na randomisatie, of astma-exacerbatie behandeld met systemische corticosteroïden en/of aanvullende ICS-behandeling binnen 4 weken na randomisatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

(1.) Levensbedreigende astma, gedefinieerd als een voorgeschiedenis van significante astma-episode(s) waarvoor intubatie geassocieerd met hypercapnie, ademhalingsstilstand, hypoxische aanvallen of astma-gerelateerd syncope episode(s). (2.) Voltooide behandeling voor luchtweginfectie of astma-exacerbatie met systemische corticosteroïden binnen 4 weken na Visite 1. (3.) Ziekenhuisopname voor astma binnen 2 maanden na Visite 1. (4.) Historisch of huidig bewijs van een klinisch significante ziekte, inclusief, maar niet beperkt tot: cardiovasculaire, hepatische, renale, hematologische, neurologische, endocriene, gastro-intestinale of pulmonale. (5.) Narrow angle glaucoom zonder adequate behandeling en/of verandering van het gezichtsvermogen die volgens de onderzoeker relevant kan zijn binnen 3 maanden na Visite 1. (6.) Symptomatische prostaathypertrofie of obstructie van de blaashals / urineretentie die, naar mening van de onderzoeker klinisch significant is. (7.) Niet-opereerbare kanker die niet in volledige remissie is geweest tijdens de 5 voorafgaande jaren aan Visite 1. (8.) Oraal en intraveneus gebruik van corticosteroïden (elke dosis) binnen 4 weken na Visite 1. (9.) Gebruik van corticosteroïden om welke reden dan ook binnen 12 maanden na Visite 1. (10.) Gebruik van LAMA als onderhoudsbehandeling, alleen of als onderdeel van een inhalatietherapie, binnen 12 maanden voorafgaand aan Visite 1. (11.) Gebruik van orale bèta-2-agonisten binnen 3 maanden na Visite 1. (12.) Alle op de markt gebrachte (bijv. Omalizumab, mepolizumab, benralizumab, reslizumab) of experimentele biologische geneesmiddelen binnen 3 maanden of 5x de halfwaardetijd van Visite 1. (13.) Regelmatig gebruik van een vernevelaar of een vernevelaar voor thuis voor het ontvangen van astmamedicatie. (14.) Gebruik van immunomodulatoren of immunosuppressiva binnen 3 maanden of 5x de halfwaardetijd (15.) Deelnemers met een bekende overgevoeligheid voor bèta-2-

agonisten, corticosteroïden, anticholinergica of een ander bestanddeel van de MDI of pMDI. (16.) Huidige rokers, ex-rokers met een geschiedenis van > 10 pakjaren, of ex-rokers die zijn gestopt met roken <6 maanden voorafgaand aan Visite 1. (17.) Geplande ziekenhuisopname tijdens het onderzoek. (18.) Eerdere of huidige randomisatie in alle onderzoeken naar budesonide en formoterol fumaraat (PT009), budesonide-, glycopyrronium- en formoterol fumaraat-onderzoeken (PT010) of onderzoeken naar glycopyrronium (PT001). (19.) Alleen voor vrouwen - momenteel zwanger (bevestigd met een positieve zwangerschapstest), borstvoeding of geplande zwangerschap tijdens het onderzoek of die geen aanvaardbare anticonceptiemaatregelen toepassen, zoals beoordeeld door de onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	28
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BFF MDI
Generieke naam:	BFF MDI (budesonide en formoterol fumaraat) afgemeten dosis inhalator
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BGF MDI

Generieke naam:	BGF MDI (budesonide, glycopyrronium en formoterol fumaraat) afgemeten dosis inhalator
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Symbicort
Generieke naam:	budesonide en formoterol fumaraat onder druk staande afgemeten dosis inhalator
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

9 - Een gerandomiseerd, dubbelblind, dubbel-dummy, met parallelle groepen, multicent ... 5-05-2025

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2020-001520-34-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04609878
CCMO	NL75439.100.20