

in vivo effectiviteit van Salbutamol Sandoz versus Salbutamol Ventolin GSK in kinderen met astma

Gepubliceerd: 14-10-2021 Laatste bijgewerkt: 24-05-2024

De hypothese van dit onderzoek luidt dat het referentieproduct SalbR effectiever is dan SalbG in het verbeteren van de longfunctie bij kinderen met astma, en dat dit verschil groter is naarmate de luchtwegweerstand ernstiger is. (Nul hypothese: er...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON52633

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Salsa Studie

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

Astma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Canisius Wilhelmina Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Longfonds;subsidie CWZ

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: effectiviteit, generiek, kinderen, salbutamol

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- FEV1 na inhalatie van 100 microgram salbutamol

Secundaire uitkomstmaten

- VAS score na inhalatie van 100 microgram salbutamol
- FEV1 na inhalatie van 400 microgram salbutamol
- VAS score na inhalatie van 400 microgram salbutamol

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sinds 2016 worden door kinder(long)artsen regelmatig kinderen gezien met een astma-exacerbatie, waarbij de rescuemedicatie in geval van dyspnoe klachten salbutamol Sandoz gebruikt werd. De subjectieve indruk hierbij is vaak dat deze kinderen minder goed reageerden op dit preparaat vergeleken met eerder of met het referentieproduct, Ventolin. Ook ouders rapporteerden na switch van referentiemiddel (Ventolin, Salbutamol Reference, SalbR) naar generiek Salbutamol Sandoz (Salbutamol Generic, SalbG) met regelmaat spontaan dat zij de indruk hadden van verminderde werkzaamheid van SalbG.

Lareb kreeg in 2016 opvallend veel meldingen (63 waarvan 40 meldingen over kinderen¹) over een vermeende verminderde werking van SalbG ten opzichte van eerdere (referentie)producten met salbutamol, zoals Ventolin en Airomir. Deze meldingen kwamen vooral nadat SalbG het preferente middel werd van de Nederlandse zorgverzekeraars. In 2015 is de concentratie van SalbG in de dosis aerosol verdubbeld, terwijl de afgifte in microgram identiek zou zijn gebleven, en werd oliezuur toegevoegd (zoals ook aanwezig is in ander dosis aerosolen). Meldingen bij Lareb kwamen zowel van zorgverleners als van (ouders van) patiënten en namen niet duidelijk af in de loop van 2016. Bij inventarisatie via de sociale media door het Longfonds kwam het beeld van verminderde effectiviteit duidelijk naar voren, ook bij volwassenen. Een en ander leidde ook tot een rubriek in de uitzending van EenVandaag op TV.

Het CBG heeft de meldingen en signalen bestudeerd en onderzocht maar heeft geconcludeerd dat de kwaliteitscontrole zoals deze is uitgevoerd door de EMA

geen aanleiding gaf om Salbutamol Sandoz van de markt te halen. Verschillende verzekeraars hebben inmiddels andere generieke producten met salbutamol in dosis aerosol als alternatief geaccepteerd in plaats van SalbG.

Volgens onze informatie is er thans geen instantie die een nader in vivo onderzoek naar werkzaamheid van SalbG zal starten. Bij de beroepsgroep is de verdenking ontstaan dat Salbutamol Sandoz minder effectief is dan het referentieproduct en er is daarom onzekerheid over en onvoldoende vertrouwen in de kwaliteit van het product. Patiënt, ouders en zorgprofessionals moeten immers volkomen kunnen vertrouwen op de werkzaamheid van een rescue medicament. Wij achten het denkbaar dat een andere samenstelling van een dosisaerosol kan leiden tot een grotere deeltjesgrootte (MMAD) en verminderde longdepositie. We achten het ook denkbaar dat de registratie - eisen die de EMA stelt aan de eigenschappen van een generiek dosisaerosol niet streng genoeg zijn als het gaat om de toediening bij kinderen, vooral omdat het middel niet is onderzocht in de doelgroep: kinderen met astma met acute astma-klachten. Voor Europese registratie van generieke dosis aerosolen volstaat het wanneer de MMAD deeltjesgrootte binnen een bandbreedte vergelijkbaar is met die van het referentiemiddel, en wanneer de biologische equivalentie (plasma-spiegels) binnen een bandbreedte gelijk is aan die van het referentiemiddel. Dit laatste wordt veelal getest in een kleine groep gezonde volwassen proefpersonen. Het is volgens EMA voor registratie van een generiek inhalatiemedicament voor kinderen dus niet vereist dat de werkzaamheid in vivo (Longfunctie, luchtwegdoorgankelijkheid) of de biologische beschikbaarheid bij kinderen met (acuut) astma wordt onderzocht.

Anderzijds is SalbG het meest voorgeschreven rescuemedicijn in Nederland voor astma, dus het is aannemelijk dat veel patiënten die een astma-exacerbatie meemaken, SalbG gebruiken. Het is dus onduidelijk of SalbG minder effectief is dan SalbR, of dat er een andere verklaring moet zijn voor de meldingen.

Wij achten het noodzakelijk voor verantwoorde zorg dat rescue medicatie bij kinderen bewezen effectief moet zijn in de rescue setting. Om duidelijkheid te verkrijgen over de effectiviteit van SalbG tov SalbR dient een in vivo onderzoek plaats te vinden in de doelgroep, kinderen met verminderde astmacontrole om verminderde werkzaamheid aan te tonen of uit te sluiten.

Doel van het onderzoek

De hypothese van dit onderzoek luidt dat het referentieproduct SalbR effectiever is dan SalbG in het verbeteren van de longfunctie bij kinderen met astma, en dat dit verschil groter is naarmate de luchtwegweerstand ernstiger is. (Nul hypothese: er is geen verschil). Dit zou verklaard kunnen worden door andere eigenschappen en depositie van het aerosol.

Doel van dit onderzoek:

Het verwerpen van de nulhypothese. Dit wordt gebaseerd op de antwoorden op de

onderstaande vragen via patiëntgebonden onderzoek.

Onderzoeksvragen zijn:

1. Is er een verschil tussen de toename van de Forced Expiratory Volume in 1 second (FEV1) na 100 ug SalbG versus FEV1 na 100 ug SalbR bij kinderen met onvoldoende astmacontrole? (primaire vraagstelling)
2. Is er een verschil in het subjectieve gevoel van de kinderen na inhalatie met 100 ug SalbR en na 100 ug SalbG, gemeten met een VAS score?
3. Is de toename van de FEV1 bij kinderen met astma na inhalatie van totaal 400 ug SalbR hoger dan na inhalatie van totaal 400 ug SalbG?
4. Is er een verschil in het subjectieve gevoel van de kinderen na inhalatie met 400 ug SalbR en na 400 ug SalbG, gemeten met een VAS score?

Algemeen wordt aangenomen dat bronchusverwijding met 400 ug nagenoeg resulteert in maximale bronchusverwijding.

Onderzoeksopzet

I - Onderzoeksopzet

Prospectief, gerandomiseerd, dubbelblind, vergelijkend onderzoek met 2 geregistreerde medicamenten. Alleen kinderen met de diagnose astma tussen 4-14 jaar die een baseline longfunctieonderzoek ondergaan in het kader van de reguliere zorg, komen in aanmerking voor deelname.

Deelnemers worden gerandomiseerd in 4 onderzoekarmen op basis van de verschillende combinaties van Salbutamol: Zij krijgen bij MEFV-onderzoek 100+300 ug Salbutamol, daarbij zijn er - dubbel geblindeerd - 4 willekeurige mogelijkheden, respectievelijk:

1. SalbG - SalbG
2. SalbR - SalbR
3. SalbG -SalbR
4. SalbR - SalbG.

In elke groep zullen 20 kinderen worden geïnccludeerd na randomisatie in blokken (random blok grootte van 4 of 8 kinderen), gestratificeerd voor de ernst van de luchtwegobstructie gemeten met de eerste longfunctie test (FEV1 % voorspeld voor medicatie).

Kinderen zullen conform de reguliere zorg een longfunctie blazen voor en na toediening van salbutamol in een van de bovengenoemde combinaties. De totale toegediende dosis salbutamol is 400 ug, de gebruikelijke dosis bij regulier longfunctieonderzoek. Er wordt begonnen met de toediening van een lage dosering van 100 ug omdat daarmee de kans groter wordt een eventueel verschil in effect op de longfunctie te kunnen vinden (op advies van een delegatie van het CBG dat hiervoor geconsulteerd werd). Het longfunctieonderzoek vindt doorgaans plaats met video-animaties waardoor kinderen het als een aantrekkelijk spel ervaren (kegels omgooien, kaarsjes uitblazen). Het verschil

met de reguliere zorg is dat de kinderen éénmaal extra een longfunctie test ondergaan. Dit, tezamen met 3 maal een vragenlijst (VAS-score) invullen, is de extra belasting voor het kind in het kader van dit onderzoek.

II - Setting

Effectiviteit is relevant in de rescue situatie, m.a.w. de studie moet de situatie simuleren wanneer astmacontrole niet goed is (en longdepositie mogelijk verminderd is). Patiënten waarbij een longfunctie wordt verricht in het kader van de reguliere zorg worden gevraagd. Dit betreffen patiënten zijn die gepland en ongepland op de polikliniek komen (tijdens werkuren om logistieke redenen). Het onderzoek zal worden uitgevoerd op de polikliniek kindergeneeskunde van Canisius Wilhelmina Ziekenhuis te Nijmegen.

III - Procedure

1. Middels een uitnodigingsbrief ouders/verzorgers en/of de patiënt benaderen welke in het kader van de reguliere zorg een longfunctie moet laten verrichten.
2. Via een online astmaplatform een algemene uitnodigingsbrief versturen om (ouders/verzorgers van) patiënt, welke mogelijk deel kan nemen aan de studie, te benaderen.
3. Indien er sprake is van interesse beoordeelt een arts-onderzoeker of er aan **doctor*s diagnosed asthma** is voldaan
4. Telefonisch contact met ouders/patiënt om de studie en deelname te bespreken. Tevens wordt de PIF verstuurd. Informed consent wordt besproken en ouders/patiënt worden verzocht de ingevulde PIF naar het komende polibeziek mee te brengen.
5. Indien er geen sprake is van een **doctor*s diagnosed asthma** zal via de mail worden beantwoord dat patiënt niet voldoet aan de criteria om deel te kunnen nemen aan de studie.
6. (c)-ACT wordt alvorens het polibeziek door ouders/verzorgers en/of patiënt digitaal ingevoerd, indien dit niet heeft plaatsgevonden wordt dit gedurende het polibeziek op papier verricht.
7. Op basis van inclusiecriteria bepalen of patiënt voldoet voor deelname aan de studie.
8. Registreren: (c)-ACT en wanneer meest recent SABA of LABA gebruikt is (reguliere zorg)
9. T=0 meting = 1e VAS score (ingevuld door ouder(s)/jongere) en longfunctie (afgenomen door kinderlongverpleegkundige), waarbij ouder/verzorger/patiënt, kinder(long)arts en kinderlongverpleegkundige geblindeerd zijn voor de toediening van salbutamol studie medicatie, in het kader van de reguliere patiënten zorg.
10. Stratificatie volgens tabel op basis van de baseline FEV1(%predicted) door en randomisatie in blocks van 4, door doktersassistente, niet betrokken bij de longfunctiemeting: hieruit volgt één van de 4 codes.

11. 1e medicatie (100 ug salbutamol via VZK Cannister A of B) toegediend door doktersassistente. De cannisters zijn niet geblindeerd voor de doktersassistente. De medicatie welke wordt toegediend is wel geblindeerd voor de ouder/verzorger/patiënt, kinder(long)arts en kinderlongverpleegkundige welke de verdere longfunctiemetingen zal verrichten. De cannister is niet zichtbaar voor de patiënt doordat deze afgeschermd worden middels een kartonnen omhulsel welke om de cannister gepositioneerd wordt. De voorzetkamer is wel zichtbaar voor de patiënt en zal omwikkeld worden zodat aerosol eigenschappen niet zichtbaar zijn. De doktersassistente geeft de medicatie zoals voorgeschreven (https://inhalatorgebruik.nl/contents/uploads/gebruiksaanwijzingen/76_1.aerochamber-mondstuk_gebruiksaanwijzing-20.pdf). De tijd van de toediening wordt genoteerd in uren en minuten.

12. 2e VAS score (ingevuld door ouder(s)/jongere); longfunctie na T15= 15 min: MEFV curve exact 15 min na toediening 100 ug Salbutamol verricht door kinderlongverpleegkundige die niet betrokken was bij de toediening, geblindeerd voor cannisters en randomisatie.

13. Medicatie toediening direct (< 2 minuten) na meting: T15, (300 ug salbutamol via VZK conform dezelfde code) toegediend door doktersassistente zoals eerder. Tijdstip wordt genoteerd in uren en minuten.

14. 3e VAS score (ingevuld door ouder(s)/jongere); T= 30: MEFV curve 15 min na 2e medicatie door kinderlongverpleegkundige die niet betrokken was bij de toediening, geblindeerd voor cannisters en randomisatie.

15. Achteraf volgt een korte vragenlijst (door kinderlongverpleegkundige):

- 1) Smaakt de eerste puff anders dan de tweede puff?
- 2) Voelt de ene anders dan de andere? Zo ja hoe dan?
- 3) Heb je het idee dat de ene of de andere beter werkt?
- 4) Smaakt een van de puffs zoals die die je thuis hebt?

De patiënt krijgt de longfunctiegegevens niet te zien voordat het gehele onderzoeksprotocol, inclusief vragenlijst achteraf is doorlopen. Dit om te voorkomen dat de uitslagen beïnvloed worden.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn geen risico's verbonden aan deelname.

Inschatting belasting voor de patiënt: verwaarloosbaar, zeer gering.

Het longfunctieonderzoek wordt verricht in het kader van reguliere zorg. Patiënt of ouders hoeven niet extra naar het ziekenhuis te komen. De extra belasting voor het kind bestaat uit eenmaal extra een "longfunctie blazen", en het beantwoorden van drie korte vragenlijsten waarbij het gevoel van kortademigheid wordt geregistreerd. De vragenlijsten worden met intervallen van 20 minuten

afgenomen. Er wordt niet meer salbutamol of andere salbutamol gebruikt dan anders, de longfunctie-meting is dezelfde als in de reguliere zorg.

Kinderen met astma vinden het leuk om de longfunctie te blazen omdat deze gekoppeld is aan een animatie ("computerspel", kegels omgooien, kaarsen uitblazen op het beeldscherm, en zijn ermee vertrouwd. De beide gebruikte vormen van salbutamol zijn geregistreerd en worden in de dagelijkse praktijk gebruikt, zowel voor behandeling van astmaklachten thuis door de patiënt en ouders, als in het ziekenhuis.

Contactpersonen

Publiek

Canisius Wilhelmina Ziekenhuis

Weg door Jonkerbos 100
Nijmegen 6532SZ
NL

Wetenschappelijk

Canisius Wilhelmina Ziekenhuis

Weg door Jonkerbos 100
Nijmegen 6532SZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Informed consent van ouders bij kinderen tot 12 jaar, en informed consent van ouders en assent van kinderen bij de leeftijd van 12-14 jaar
- Kinderen bekend met de diagnose astma (doctor*s diagnosed asthma)
- C-ACT (children asthma controle test vragenlijst, 4-11 jaar) of ACT(12-16 jaar) <20 en/of FEV1 (relatief ten opzichte van personal*s best) verlaagd met ten minste 10% of lager dan 80% van voorspelde waarde

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- ernstige acute astma symptomen die behandeling behoeven met hoge doseringen salbutamol
- onvermogen tot lezen en/of begrijpen van de Nederlandse taal
- andere chronische (long) aandoening die de longfunctie kan beïnvloeden
- onvermogen een betrouwbare longfunctie te produceren

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	30-03-2023
Aantal proefpersonen:	80

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Ventolin
Generieke naam: Salbutamol Sandoz
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-10-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-12-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-05-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2019-000462-38-NL
CCMO	NL67238.091.19