

**EEN 26 WEKEN DUREND,
GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND,
MULTINATIONAAL, MULTICENTER, ACTIEF
GECONTROLEERD ONDERZOEK MET
PARALLELE GROEPEN IN 2 ARMEN
WAARIN CHF 5993 100/6/12.5 *G PMDI
(VASTE COMBINATIE VAN EEN EXTRA
FIJNE FORMULERING VAN
BECLOMETASONDIPROPIONAAT PLUS
FORMOTEROLFUMARAAT PLUS
GLYCOPYRRONIUMBROMIDE) WORDT
VERGELEKEN MET CHF 1535 200/6 *G
PMDI (VASTE COMBINATIE VAN EEN
EXTRA FIJNE FORMULERING VAN
BECLOMETASONDIPROPIONAAT PLUS
FORMOTEROLFUMARAAT) BIJ
PROEFPERSONEN MET ASTMA DIE NIET
ONDER**

Gepubliceerd: 21-02-2022 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Main fase: De superioriteit aantonen van een medium dosis BDP/FF/GB pMDI vergeleken met een hoge dosis BDP/FF pMDI in termen van het aandeel proefpersonen dat gemiddeld NPAL vertoont tijdens een 26 weken durende behandeling in de subpopulatie van het...

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

1 - EEN 26 WEKEN DUREND, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, MULTINATIONAAL, MULTICENTER, A ...
1-05-2025

Samenvatting

ID

NL-OMON53788

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MiSTIC

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

Astma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Chiesi Farmaceutici

Overige ondersteuning: Chiesi Farmaceutici SpA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ASTMA, CHF 1535, CHF 5993, CORTICOSTEROÏDEN

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Hoofdestimand

Populatie: proefpersonen met astma die voldoen aan het criterium PAL bij de screening.

Behandeling: gerandomiseerde behandeling (BDP/FF/GB 100/6/12,5 pMDI versus

2 - EEN 26 WEKEN DUREND, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, MULTINATIONAAL, MULTICENTER, A ...
1-05-2025

BDP/FF 200/6 pMDI), inclusief noodmedicatie en eventuele andere astmabehandelingen die kunnen worden toegediend tijdens het onderzoek.

Variabele: het aandeel proefpersonen dat gemiddeld een status NPAL vertoont gedurende de 26 weken van behandeling.

Samenvatting op populatieniveau: aangepaste odds-ratio waarbij BDP/FF/GB 100/6/12,5 pMDI wordt vergeleken met BDP/FF 200/6 pMDI.

Strategie voor tussentijds optreden:

- Vroegtijdige stopzetting van de onderzoeksbehandeling: FEV1/FVC-waarden na stopzetting van de onderzoeksbehandeling worden als ontbrekend beschouwd en worden toegerekend gezien de aanname *Ontbrekend bij randomisatie* (MAR) (d.w.z. gericht op een hypothetische strategie).
- Gebruik van niet-toegestane medicatie en andere belangrijke afwijkingen van het protocol: Gegevens worden gebruikt ongeacht of de tussenkomende gebeurtenis zich voordoet (d.w.z. gericht op een strategie voor het behandelingsbeleid).
- Verkeerde inname van onderzoeksgeneesmiddel: gegevens worden gebruikt ongeacht of het tussenkomende voorval zich voordoet (d.w.z. gericht op een strategie voor het behandelingsbeleid).

- FEV1/FVC-waarde niet beschikbaar vóór stopzetting van de onderzoeksbehandeling: ontbrekende FEV1/FVC-waarden worden toegerekend gezien de aanname *ontbreken bij randomisatie* (MAR) (d.w.z. gericht op een hypothetische strategie).

Gevoeligheidsanalyses - strategie voor tussentijds optreden:

- Voortijdige stopzetting van de onderzoeksbehandeling: FEV1/FVC-waarden na stopzetting van de behandeling worden beschouwd als ontbrekend en worden toegerekend gezien de aanname *Ontbreken van geen willekeurig* (MNAR):
 - o Copy Reference (CR) imputatie op basis van BDP/FF 200/6 pMDI-groep als de reden voor stopzetting van de behandeling waarschijnlijk verband houdt met de onderzoeksbehandeling.
 - o CR-toerekening op basis van de relevante behandelingsgroep als de reden voor stopzetting van de behandeling waarschijnlijk geen verband houdt met de onderzoeksbehandeling.

Alternatieve schatting

De kenmerken van de alternatieve schatting in termen van populatie, behandelingen, variabele en samenvatting op populatieniveau zijn consistent met die voor de belangrijkste schatting hierboven.

Strategie voor tussentijds optreden:

- Vroegtijdige stopzetting van de onderzoeksbehandeling: FEV1/FVC-waarden die
4 - EEN 26 WEKEN DUREND, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, MULTINATIONAAL, MULTICENTER, A ...
1-05-2025

na stopzetting van de behandeling worden verzameld, worden opgenomen in de analyse (d.w.z. gericht op een strategie voor het behandelingsbeleid).

- Gebruik van niet-toegestane medicatie en andere belangrijke afwijkingen van het protocol: Gegevens worden gebruikt ongeacht of de tussenkomende gebeurtenis zich voordoet (d.w.z. gericht op een strategie voor het behandelingsbeleid).
- Verkeerde inname van onderzoeksgeneesmiddel: gegevens worden gebruikt ongeacht of het tussenkomende voorval zich voordoet (d.w.z. gericht op een strategie voor het behandelingsbeleid).

Strategie voor gebeurtenissen die leiden tot ontbrekende gegevens:

- Voortijdige stopzetting van het onderzoek: De verzamelde FEV1/FVC buiten de behandeling die bij alle proefpersonen wordt waargenomen, wordt overwogen voor de toerekening van ontbrekende FEV1/FVC na stopzetting van het onderzoek in beide behandelingsgroepen (d.w.z. gericht op een hypothetische strategie). In geval van weinig verzamelde FEV1/FVC-waarden buiten de behandeling, zal een CR-toerekening op basis van de BDP/FF 200/6 pMDI-groep worden overwogen voor alle behandelingsgroepen.
- FEV1/FVC-waarde niet beschikbaar voorafgaand aan de stopzetting van de onderzoeksbehandeling: ontbrekende FEV1/FVC-waarden worden toegerekend gezien de aanname *Ontbrekend bij randomisatie* (MAR).

Gevoeligheidsanalyses:

- Er is geen gevoeligheidsanalyse gepland voor deze alternatieve schatting.

Analyse

Het percentage proefpersonen met een gemiddelde NPAL-status gedurende 26 weken behandeling in de subpopulatie van het onderzoek dat voldoet aan het PAL-criterium bij de screening, wordt geanalyseerd op de ITT-set met behulp van een logistisch regressiemodel, waaronder behandeling en regio als factoren en FEV1/FVC-waarde bij de baseline (d.w.z. Week 0, vóór de dosis) als covariabele. De odds ratio voor het behandel-effect (BDP/FF/GB 100/6/12,5 pMDI vs. BDP/FF 200/6 pMDI) met het bijbehorende 95% Wald CI en de bijbehorende p-waarde worden geschat door het model. Superioriteit van BDP/FF/GB 100/6/12,5 pMDI zal worden aangetoond door een statistisch significant verschil tussen behandelingen (gedefinieerd als $p < 0,05$) ten gunste van BDP/FF/GB 100/6/12,5 pMDI. Een proefpersoon wordt beschouwd als een proefpersoon met gemiddeld een NPAL-status gedurende 26 weken behandeling als het gemiddelde van de FEV1/FVC-waarden 2 uur na de dosis $\geq 0,7$ is

OLE-fase

Belangrijkste werkzaamheidsvariabelen

De werkzaamheidsvariabele geassocieerd met de vier belangrijkste doelstellingen van de OLE-fase is het percentage proefpersonen met *adequaat gecontroleerde astma* in de vier bovengenoemde cohorten proefpersonen (cohort 1, 2, 3 en 4).

6 - EEN 26 WEKEN DUREND, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, MULTINATIONAAL, MULTICENTER, A ...

1-05-2025

De attributen van de belangrijkste schatting die aan de vier belangrijkste doelstellingen zijn gekoppeld, worden hieronder samengevat. (cf protocol)

Secundaire uitkomstmaten

Hoofdestimand

Populatie: proefpersonen met astma die voldoen aan het criterium PAL bij de screening.

Behandeling: gerandomiseerde behandeling (BDP/FF/GB 100/6/12,5 pMDI versus BDP/FF 200/6 pMDI), inclusief noodmedicatie en eventuele andere astmabehandelingen die kunnen worden toegediend tijdens het onderzoek.

Variabele: een verandering ten opzichte van de baseline in FEV1 vóór de dosis in week 26.

Samenvatting op populatieniveau: aangepast verschil tussen behandelingen waarbij BDP/FF/GB 100/6/12,5 pMDI wordt vergeleken met BDP/FF 200/6 pMDI.

Strategie voor tussentijds optreden:

- Vroegtijdige stopzetting van de onderzoeksbehandeling: FEV1-waarden vóór de dosis na stopzetting van de onderzoeksbehandeling worden beschouwd als ontbrekend en worden beheerd door het gemengde model voor herhaalde metingen, dat afhankelijk is van MAR-aanname voor ontbrekende gegevens (d.w.z. gericht op een hypothetische strategie)

- Gebruik van niet-toegestane medicatie en andere belangrijke afwijkingen van het protocol: Gegevens worden gebruikt ongeacht of de tussenkomende gebeurtenis zich voordoet (d.w.z. gericht op een strategie voor het behandelingsbeleid).
- Verkeerde inname van onderzoeksgeneesmiddel: gegevens worden gebruikt ongeacht of het tussenkomende voorval zich voordoet (d.w.z. gericht op een strategie voor het behandelingsbeleid).

Strategie voor gebeurtenissen die leiden tot ontbrekende gegevens:

- Pre-dosis FEV1-waarde niet beschikbaar vóór stopzetting van de onderzoeksbehandeling: ontbrekende pre-dosis FEV1-waarden worden beheerd door het gemengde model voor herhaalde metingen, dat gebaseerd is op MAR-aanname voor ontbrekende gegevens.

Gevoeligheidsanalyses - strategie voor tussentijds optreden:

- Vroegtijdige stopzetting van de onderzoeksbehandeling: ontbrekende FEV1-waarden na stopzetting van de behandeling worden als ontbrekend beschouwd en worden toegerekend gezien de MNAR-aanname:
 - o CR-toerekening op basis van BDP/FF 200/6 pMDI-groep als de reden voor stopzetting van de behandeling waarschijnlijk verband houdt met de onderzoeksbehandeling.
 - o CR-toerekening op basis van de relevante behandelingsgroep als de reden voor stopzetting van de behandeling waarschijnlijk geen verband houdt met de onderzoeksbehandeling.

Alternatieve schatting

De kenmerken van de alternatieve schatting in termen van populatie, behandelingen, variabele en samenvatting op populatieniveau zijn consistent met die voor de belangrijkste schatting hierboven.

Strategie voor tussentijdse gebeurtenissen en gebeurtenissen die leiden tot ontbrekende gegevens:

- Vroegtijdige stopzetting van de onderzoeksbehandeling: FEV1-waarden vóór de dosis die na stopzetting van de behandeling worden verzameld, worden in de analyse opgenomen (d.w.z. gericht op een strategie voor het behandelingsbeleid).
- Gebruik van niet-toegestane medicatie en andere belangrijke afwijkingen van het protocol: Gegevens worden gebruikt ongeacht of de tussenkomende gebeurtenis zich voordoet (d.w.z. gericht op een strategie voor het behandelingsbeleid).
- Verkeerde inname van onderzoeksgeneesmiddel: gegevens worden gebruikt ongeacht of het tussenkomende voorval zich voordoet (d.w.z. gericht op een strategie voor het behandelingsbeleid).

Strategie voor tussentijdse gebeurtenissen en gebeurtenissen die leiden tot ontbrekende gegevens:

- Voortijdige stopzetting van het onderzoek: de verzamelde FEV1 vóór de behandeling die bij alle proefpersonen wordt waargenomen, wordt overwogen voor de toerekening van ontbrekende FEV1 vóór de dosis na stopzetting van beide

behandelingsgroepen (d.w.z. gericht op een hypothetische strategie). In geval

van weinig verzamelde FEV1-waarden buiten de behandeling vóór de dosis; een CR-toerekening op basis van de BDP/FF 200/6 pMDI-groep wordt overwogen voor alle behandelingsgroepen.

- Pre-dosis FEV1-waarde niet beschikbaar vóór stopzetting van de onderzoeksbehandeling: ontbrekende pre-dosis FEV1-waarden worden toegerekend rekening houdend met de aanname *Ontbrekend bij randomisatie* (MAR)

Gevoeligheidsanalyses:

- Er is geen gevoeligheidsanalyse gepland voor deze alternatieve schatting.

Analyse

Verandering ten opzichte van de baseline in ochtend-FEV1 vóór de dosis in week 26 in de subpopulatie van het onderzoek die bij de screening voldoet aan het PAL-criterium, wordt geanalyseerd op de ITT-set met behulp van een lineair gemengd model voor herhaalde metingen, waaronder behandeling, bezoek, interactie tussen behandeling en bezoek en regio als vaste effecten, en baselinewaarde (d.w.z. Week 0, vóór de dosis) en baseline per bezoekeninteractie als covariabelen. Er wordt uitgegaan van een ongestructureerde covariantiematrix. Het aangepaste gemiddelde in elke behandelingsgroep, het aangepaste gemiddelde verschil tussen behandelingen en hun 95% BI's in week 26 wordt geschat door het model. Superioriteit van BDP/FF/GB 100/6/12,5 pMDI wordt aangetoond door een statistisch significant verschil tussen behandelingen in

week 26 (gedefinieerd als $p < 0,05$, in het geval de primaire variabele analyse 10 - EEN 26 WEKEN DUREND, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, MULTINATIONAAL, MULTICENTER, A ...

succesvol is) ten gunste van BDP/FF/GB 100/6/12,5 pMDI.

OLE-fase

Andere werkzaamheids- en veiligheidsvariabelen

- Analyses van andere werkzaamheidsvariabelen zijn gepland om gegevens buiten de behandeling uit te sluiten voor proefpersonen die stoppen met de onderzoeksbehandeling in de OLE-fase voorafgaand aan de geplande voltooiing van de behandeling (d.w.z. Week 50) en om een hypothetische strategie voor de ontbrekende gegevens als gevolg van het voorval *Voortijdige stopzetting van de onderzoeksbehandeling* aan te pakken.
- Veiligheidsanalyse wordt gebaseerd op de veiligheidsset. Voor proefpersonen die stoppen met de onderzoeksbehandeling in de OLE-fase, maar akkoord gaan met deelname aan het onderzoek, worden beoordelingen die worden uitgevoerd na 1 week na de laatste dosis onderzoeksmiddel niet in aanmerking genomen bij de analyse of presentatie van veiligheidsgegevens.

Details voor andere werkzaamheids- en veiligheidsvariabelen worden gedefinieerd in sectie 12 van het protocol.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Astma is een ernstige, soms dodelijke ziekte die mensen van alle leeftijden treft en die wordt gekenmerkt door chronische luchtwegontsteking, ademhalingssymptomen (bijv. piepende ademhaling, kortademigheid, hoesten, beklemd gevoel op de borst) en variabele uitademingsstroombeperking, die volledig of gedeeltelijk omkeerbaar is met de behandeling. Astma heeft niet alleen invloed op het dagelijks leven van de getroffen personen, maar ook op het leven van hun families. Het aantal invaliditeitsgecorrigeerde levensjaren (DALY's) dat verloren gaat als gevolg van astma bedraagt 26,2 miljoen, wat overeenkomt met ongeveer 1% van de DALY's die verloren gaan door welke ziekte dan ook en vergelijkbaar met diabetes of de ziekte van Alzheimer. Recente schattingen suggereren dat wereldwijd ongeveer 350 miljoen mensen aan astma lijden, waarvan meer dan 30 miljoen in Europa, met jaarlijks 0,4 miljoen sterfgevallen.

Het doel van astmamanagement is het bereiken en behouden van ziektecontrole gedurende langere perioden met betrekking tot goede symptoomcontrole en preventie van toekomstig risico op exacerbaties, aanhoudende luchtstroombeperking, astmagerelateerde mortaliteit en bijwerkingen van de behandeling. Een 5-stappenbenadering voor de farmacologische behandeling van astma is vastgesteld door het Global Initiative for Asthma (GINA) en wordt algemeen aanvaard. Behandeling met een normale dagelijkse dosis inhalatiecorticosteroïden (ICS) is zeer effectief bij de behandeling van astma, en voor veel patiënten is aangetoond dat de toevoeging van een langwerkende 2-agonist (LABA) aan ICS de symptoomcontrole, de longfunctie en de kwaliteit van leven verbetert. Een langdurige, dagelijkse behandeling met ICS in combinatie met LABA is de aanbevolen controleoptie die in GINA wordt aanbevolen voor lichte tot ernstige astma.

Voor een aanzienlijk deel van de patiënten blijft astma echter ongecontroleerd, zelfs met ICS/LABA, en dit is een cruciaal punt, aangezien slecht onder controle gebrachte astma het risico op ernstige astma-exacerbaties verhoogt. Met de herziening van 2021 beveelt de GINA-richtlijn toegevoegde behandelingsspooren aan als aanvulling op de 5-stappenbenadering om de therapie te starten. De Track 1 stelt voor om ICS/Formoterol-combinaties te gebruiken als onderhouds- en als herbezorgtherapie bij alle stappen. Met de Track 2 kan SABA worden gebruikt als een aanvulling op de juiste sterkte van de ICS/LABA-onderhoudsbehandeling. GINA erkent echter de Track 1 als een voorkeursredenering met extra vermindering van exacerbaties met ICS/Formoterol als een opfrissing in vergelijking met SABA en verbeterde therapietrouw. Vanaf de GINA-update van 2015 werd een alternatieve en effectieve aanpak geïntroduceerd met de toevoeging van een langwerkende muscarine-antagonist (LAMA) bovenop ICS/LABA bij GINA stap 4-5, met een ander werkingsmechanisme. Cholinerge tonus is een onafhankelijk mechanisme dat resulteert in samentrekking van de gladde spieren van de luchtwegen en het vrijkomen van

slijm uit de submucosale klieren, en blokkade van de muscarinereceptor (M3-receptoren) resulteert in bronchodilatatie. Het gebruik van LAMA bij astma is algemeen bekend en hun werkzaamheid en veiligheid zijn ondersteund door verschillende gecontroleerde klinische onderzoeken. Ze veroorzaken een snel begin van aanhoudende bronchodilatatie, verminderen de hyperreactiviteit van de luchtwegen en ernstige/matige exacerbaties, en verlengen de tijd tot de eerste ernstige exacerbatie bij patiënten met astma die onvoldoende onder controle is. Geïnhaleerd glycopyrroniumbromide (GB) is een effectieve LAMA gebleken bij chronische obstructieve longziekte (COPD) en het is aangetoond dat het langdurige bronchodilatatie induceert bij patiënten met astma en de astmacontrole verbetert.

Trimbow is een extrafijne vaste-dosiscombinatie van het ICS beclometasondipropionaat (BDP), het LABA formoterolfumaraat (FF) en het LAMA glycopyrroniumbromide (GB), ontwikkeld door Chiesi. De extrafijne ICS/LABA-combinatie met BDP en FF is in Europa goedgekeurd voor astma sinds 2006 (Foster medium sterkte: 100/6 g) en 2015 (Foster hoge sterkte: 200/6 µg). Trimbow is in juli 2017 door de Europese Commissie goedgekeurd voor de behandeling van COPD en is ook effectief en veilig gebleken bij astma. Het werd daarom in januari 2021 door de Europese Commissie goedgekeurd voor onderhoudsbehandeling van astma bij volwassenen die niet voldoende onder controle zijn met een onderhoudscombinatie van LABA en ICS (in gemiddelde of hoge dosis, respectievelijk voor Trimbow middelmatige of hoge sterkte), en bij wie één of meer astma-exacerbaties in het voorgaande jaar.

Twee sterktes van Trimbow zijn momenteel geregistreerd in Europa voor astma, namelijk 100/6/12,5 g (gemiddelde sterkte, MS) en 200/6/12,5 g (hoge sterkte, HS), geleverd met een enkele inhalator, met als voordeel dat de last van het gebruik van meerdere inhalatoren die vaak van een ander type zijn, met verschillende doseringen, en daarom van invloed kunnen zijn op de therapietrouw van de patiënt aan hun inhalatiemedicatie.

Studie grondgedachte

Volgens de aanbevelingen van GINA 2021 hebben astmapatiënten die niet voldoende onder controle zijn met een gemiddelde dosis ICS/LABA de volgende behandelingsopties:

1. Verhoog de dosis ICS;
2. aanvullende behandeling met LAMA;
3. aanvullende behandeling met andere controllers (bijv. leukotrieenreceptorantagonisten, azithromycine);
4. toediening van orale corticosteroiden;
5. toediening van biologische therapieën, indien beschikbaar en passend na fenotypering. Ondanks dat het sinds 2014 op verschillende markten is goedgekeurd en sinds 2015 door GINA wordt aanbevolen, is het gebruik van tiotropium als aanvullende LAMA zeer variabel, naar verluidt tussen 13 en 45% van de patiënten met ernstige astma die niet onder controle is met een middelhoge of hoge dosis ICS/LABA.

Dit kan gedeeltelijk te wijten zijn aan de afwezigheid van andere LAMA's en de noodzaak om meerdere inhalatoren te gebruiken tot de recente goedkeuring van drievoudige ICS/LABA/LAMA-combinaties met een vaste dosis (Trimbow, Enerzair

Breezhaler) in Europa in 2020. Wat nog belangrijker is, een Eén belemmering voor het juiste gebruik van aanvullende LAMA was het gebrek aan robuust bewijs om de beslissing te begeleiden wanneer een LAMA aan middelmatige dosis ICS/LABA de voorkeur verdient, overstappen van middelmatige dosis naar hoge dosis ICS/LABA.

Het is inderdaad bekend dat er astmapatiënten zijn die weinig reageren op ICS (bijv. "low-Th2-fenotype"). Het is onwaarschijnlijk dat deze patiënten een betere ziektecontrole ervaren na ICS-dosisverhoging en zouden onnodig worden blootgesteld aan het risico van bijwerkingen die samenhangen met langdurige blootstelling aan hoge doses ICS.

Twee cruciale onderzoeken evalueerden de werkzaamheid en veiligheid van middelhoge dosis BDP/FF/GB versus middelmatige dosis BDP/FF (TRIMARAN) en hoge dosis BDP/FF/GB versus hoge dosis BDP/FF (TRIGGER).

Aangezien de twee onderzoekspopulaties verschilden met betrekking tot hun eerdere astmacontrolemedicatie (middelmatige dosis ICS/LABA in TRIMARAN, hoge dosis ICS/LABA in TRIGGER) een vergelijking van de middelhoge dosis BDP/FF/GB met de hoge dosis BDP /FF was niet mogelijk. Bovendien konden twee recent afgeronde grote RCT's (CAPTAIN, IRIDIUM) met zowel een middelhoge dosis ICS/LABA/LAMA als een hooggedoseerde ICS/LABA-behandelingsarm ook op deze vraag geen sluitend antwoord geven. In deze twee RCT's had respectievelijk 33% en 37% van de deelnemers aan astma ongecontroleerd astma bij eerdere hoge doses ICS/LABA, wat betekende dat ze een verlaging van hun ICS-dosis ervoeren wanneer ze gerandomiseerd werden naar middelhoge dosis triple therapie (TT). In het IRIDIUM-onderzoek toonde een evaluatie van de resultaten in de subgroep die niet onder controle was met eerdere ICS met een gemiddelde dosis, aan dat behandeling met MF/IND/GB met een gemiddelde dosis in week 26 resulteerde in een betere FEV1 vóór de dosis (41 ml) zonder verschil in de op jaarbasis berekende het aantal matig-ernstige astma-exacerbaties vergeleken met een hoge dosis MF/IND (RR 1,03), en een vergelijking in de totale onderzoekspopulatie tussen middelmatige dosis MF/IND/GB en hoge dosis FP/SLM toonde een veel grotere toename in longfunctie (+99 ml) en een lager percentage van mod/ernstige (-19%) en ernstige exacerbaties (-16%). Er is geen uitsplitsing van de resultaten naar eerdere behandeling beschikbaar van de CAPTAIN-studie waarin FluF/VIL/UMEC versus FluF/VIL werd geëvalueerd. Er zijn aanwijzingen dat subgroepen met aanhoudende luchtstroombeperking (PAL), gedefinieerd door een post-salbutamol FEV1/FVC-ratio < 0,7, beter zouden kunnen reageren op LAMA's, waarbij gegevens wijzen op verbeteringen door toevoeging van een LAMA bovenop een gemiddelde dosis ICS/LABA, vergeleken met het opvoeren naar een hoge dosis ICS, bij longfunctie, exacerbaties, bezoeken aan spoedeisende hulp en ziekenhuisopnames, en gebruik van reliever-therapie.

Volgens de laatste richtlijn van de European Respiratory Society/American Thoracic Society over de behandeling van ernstig astma zijn echter verdere studies nodig om deze bevindingen te bevestigen en aanvullende fenotypes, behandelbare eigenschappen en geassocieerde biomarkers te identificeren die een rol kunnen spelen bij het bepalen van de beste therapeutische keuze. Onlangs resulteerde de EMA-evaluatie van deze drie drievoudige therapieën met een enkele inhalator (SITT) in de goedkeuring van ENERZAIR® Breezhaler® (MF/IND/GB)

alleen met de hoge sterkte, de afwijzing van TRELEGY® ELLIPTA® (FluF/VIL /UMEC) op basis van onvoldoende bewijs van werkzaamheid en de goedkeuring van TRIMBOW® (BDP/FF/GB) op zowel middelmatige als hoge sterkte als onderhoudsbehandeling voor astma.

Daarom biedt de marktbeschikbaarheid van de middelhoge dosis BDP/FF/GB en de beschikbaarheid van de zeer sterke FOSTER (BDP/FF) in hetzelfde pMDI-apparaat een unieke kans om deze studie op te zetten om prospectief de behandelingsrespons van het toevoegen van een LAMA in vergelijking met een verdubbeling van de dosis ICS bij patiënten bij wie de astma niet onder controle is met ICS/LABA met een gemiddelde dosis en die een aanhoudende luchtstroombeperking vertonen na salbutamol.

Het onderzoek vergelijkt de werkzaamheid en veiligheid van de drievoudige ICS/LABA/LAMA-combinatie BDP/FF/GB met vaste dosis, gegeven bij een gemiddelde totale dagelijkse dosis ICS (BDP/FF/GB 400/24/50 µg) versus de vaste dosis dosis ICS/LABA BDP/FF toegediend in een hoge totale dagelijkse dosis ICS (800/24 g) gedurende 26 weken bij personen met ongecontroleerd astma onder gemiddelde doses ICS/LABA.

Het primaire werkzaamheidseindpunt wordt gekozen als het percentage proefpersonen dat gemiddeld niet langer aanhoudende luchtstroombeperking (NPAL) vertoont gedurende de 26 weken van de onderzoeksbehandeling, en de belangrijkste secundaire uitkomst zal de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde zijn in de ochtend vóór de dosis FEV1 in week 26. Deze zullen voornamelijk worden geëvalueerd in de subgroep van proefpersonen die PAL vertonen bij screening, wat ongeveer 65% van de totale ingeschreven populatie zal uitmaken, en de prevalentie ervan in eerdere RCT's nauw nabootst.

De keuze van de primaire uitkomst van de werkzaamheid wordt ondersteund gezien de positieve correlatie van de PAL-status met een verhoogd risico op astma-exacerbatie en met de grotere kans dat patiënten met PAL hun luchtstroom zouden normaliseren na LAMA-add-on.

In deze studie hebben we ervoor gekozen om de definitie van PAL toe te passen die wordt gegeven in het GOLD-rapport van 2021, dat een post-bronchodilaterende FEV1/FVC-ratio-cut-off $<0,7$ specificeert. We definieerden de PAL-status op V1 (screening) als een FEV1/FVC $<0,7$ binnen 30 minuten na inhalatie van salbutamol 400 mcg; en post-randomisatie als een FEV1/FVC $< 0,7$ bij een dosis van 2 uur na de studiebehandeling bij V2, V3, V4, V5 en V6 om overeen te komen met het piekbronchodilaterende effect. Ten tweede zullen we de PAL-status evalueren met behulp van FEV1/FVC $<$ ondergrens van normaal (LLN) standaard, omdat het nuttig is om onderdiagnose van afwijkingen bij jongere, langere personen en overdiagnose bij oudere of kortere personen te voorkomen. We verwachten dat de resultaten tussen de twee methoden overeenstemmen.

Om de mogelijke variabiliteit in de PAL-status in de loop van de tijd te verminderen, zullen we deze parameter bovendien op verschillende tijdstippen tijdens de behandeling van 26 weken meten, en we zullen rekening houden met het gemiddelde van de waarden die bij alle bezoeken zijn verkregen. Ten tweede zullen we ook de proporties berekenen van proefpersonen die bij elk bezoek consequent een PAL-status vertonen tijdens de behandeling en degenen die dat niet doen.

Chiesi is van mening dat deze studie licht kan werpen op de bovengenoemde open vragen, in een context waar de triple therapie (ICS/LABA/LAMA) steeds meer wordt ingezet voor de behandeling van matige tot ernstige astma, en gepersonaliseerde geneeskunde een belangrijke rol speelt bij astma, aangezien nieuwe behandelbare eigenschappen in verband worden gebracht met astmamanagement.

Doel van het onderzoek

Main fase:

De superioriteit aantonen van een medium dosis BDP/FF/GB pMDI vergeleken met een hoge dosis BDP/FF pMDI in termen van het aandeel proefpersonen dat gemiddeld NPAL vertoont tijdens een 26 weken durende behandeling in de subpopulatie van het onderzoek met een PAL bij de screening.

- Een proefpersoon wordt gedefinieerd als drager van PAL bij de screening als de FEV1/FVC-ratio na inname van een bronchodilatator (salbutamol) $< 0,7$ is.
- Een proefpersoon wordt gedefinieerd als drager van PAL tijdens de behandelperiode als het gemiddelde van de FEV1/FVC-ratio die 2 uur na de dosis wordt verzameld tijdens de 26 weken durende behandelperiode $\geq 0,7$ is.

OLE-fase:

Het beoordelen van het percentage proefpersonen van wie de astma "voldoende onder controle" blijft:

- Op MS BDP/FF/GB aan het einde van de OLE-fase bij proefpersonen met eerder "adequaate gecontroleerde astma" (cohort 1 op HS BDP/FF, cohort 4 op MS BDP/FF/GB).
- Op HS BDP/FF/GB aan het einde van de OLE-fase bij proefpersonen met eerder "ongecontroleerde astma" (cohort 2 op MS BDP/FF/GB, cohort 3 op HS BDP/FF) aan het einde van de hoofdfase.

Onderzoeksopzet

Hoofdfase

De hoofdfase is een fase IV, gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd onderzoek met 2 parallele groepen.

De hoofdfase omvat drie perioden: een inlooperperiode van 2 weken, een behandelingsperiode van 26 weken en een opvolgingsperiode na de behandeling van 1 week (alleen van toepassing op proefpersonen die niet zijn ingeschreven in de

OLE-fase).

In totaal worden 7 bezoeken aan het ziekenhuis (B0 tot V6) plus een opvolgingsgesprek uitgevoerd tijdens het onderzoek, als volgt:

- Er wordt een pre-screeningbezoek (B0) uitgevoerd om het onderzoek volledig uit te leggen aan potentiële proefpersonen en om de schriftelijke geïnformeerde toestemming van de proefpersoon te verkrijgen en de proefpersoon te instrueren over de procedures van het screeningbezoek (zoals medicatiebeperkingen).
- Een screeningsbezoek (B1) (binnen 7 dagen na V0) zal helpen bepalen of de proefpersonen in aanmerking komen voor opname in het onderzoek. Dit bezoek wordt gevolgd door een 2 weken durende open-label inlooperperiode waarin de proefpersonen BDP/FF 100/6 µg 2 inhalaties tweemaal daags (dagelijkse dosis 400/24 µg) krijgen.
- Een randomisatiebezoek (B2), waarbij geschikte proefpersonen worden gerandomiseerd naar een van de 2 behandelingsgroepen. Alle proefpersonen krijgen hun 1e behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel.
- Na randomisatie worden de proefpersonen beoordeeld na 4, 12, 22 en 26 weken behandeling (respectievelijk bezoek V3 tot V6) in de kliniek/het ziekenhuis.

Voor de proefpersonen die niet worden ingeschreven in de OLE-fase: 1 week na het laatste onderzoeksbezoek (bezoek B6 of ETD) van de proefpersoon zal een opvolgingsgesprek (FU) plaatsvinden om de veiligheid en de status van de proefpersoon te controleren.

De totale duur van de hoofdfase (B0 tot FU-gesprek) is 30 weken voor elke proefpersoon die het onderzoek voltooit en niet is ingeschreven in de OLE-fase. De start van het onderzoek wordt gedefinieerd als de datum van het eerste bezoek voor de start van het onderzoek in het centrum.

OLE-fase

Aan het einde van de hoofdfase kunnen proefpersonen ervoor kiezen om zich in te schrijven voor de OLE-fase: een verkennend open-label, niet-gerandomiseerd, multinationalaal, multicentrisch, 2-armig verlengstuk met parallelle groepen, tot de beoogde steekproefgrootte is bereikt.

De OLE-fase zal een gedeeltelijk gedecentraliseerde benadering gebruiken (gedecentraliseerd klinisch onderzoek). Het doel van de decentralisatie is om proefpersonen thuis te controleren om reizen naar centra te vermijden en daarmee de belasting van de patiënt na voltooiing van de hoofdfase te verminderen.

Decentralisatie is de voorkeursoptie en zal de lokale regelgeving volgen.

Twee van de vijf bezoeken van de OLE-fase worden op afstand uitgevoerd door de onderzoeker met behulp van het gedecentraliseerde (DCT) platformen de toepassing voor videogesprekken op afstand.

*Elke proefpersoon die de hoofdfase heeft voltooid (d.w.z. in week 26), wordt
17 - EEN 26 WEKEN DUREND, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, MULTINATIONAAL, MULTICENTER, A ...

ingedeeld in *Adequaat gecontroleerde astma* of *Ongecontroleerde astma*.

Als de proefpersoon niet kan worden opgenomen in een van de twee categorieën aan het einde van de hoofdfase (bijv. vanwege ontbrekende gegevens) wordt hij/zij niet in aanmerking genomen voor de OLE-fase.

Als de proefpersoon stopt met de onderzoeksbehandeling vóór het einde van de hoofdfase (d.w.z. Week 26), zal hij/zij niet in aanmerking komen voor de OLE-fase.

In totaal worden 5 bezoeken aan het ziekenhuis (3 bezoeken aan het centrum en 2 bezoeken op afstand) van V6OLE tot V10 en één opvolgingsgesprek uitgevoerd.

De totale duur van de OLE-fase (V6OLE tot FU-gesprek) is 25 weken voor elke proefpersoon die deze fase voltooit, 24 weken open-label behandeling plus één week opvolging.

- De onderzoeker van bezoek 6/6OLE zal de doelstellingen en details van de OLE-fase volledig uitleggen aan potentiële proefpersonen, indien nodig, en de elektronische (voorkeursoptie) of schriftelijke geïnformeerde toestemming verkrijgen. Het eerste bezoek van de OLE-fase (bezoek 6 OLE) vindt plaats op dezelfde dag van bezoek 6 van de hoofdfase om OLE-fasespecifieke screeningsbeoordelingen te beoordelen nadat alle beoordelingen voor de MiSTIC-hoofdfase zijn uitgevoerd.

Wanneer alle inclusie- en exclusiecriteria zijn gecontroleerd, worden in aanmerking komende proefpersonen voor de OLE-fase ingedeeld in een van twee groepen: *Adequate Controlled Asthma* (om open-label MS BDP/FF/GB gedurende 24 weken te ontvangen) en *Uncontrolled Asthma* (om open-label HS BDP/FF/GB gedurende 24 weken te ontvangen) zoals hierboven vermeld in afbeelding 4.

- Bezoek V7 (in week 30, 4 weken na de start van de OLE-fase) wordt uitgevoerd als een bezoek op afstand (in de vorm van een videogesprek via een DCT-platform door de onderzoeker

- Bezoek V8 (in week 38, 12 weken na de start van de OLE-fase) vindt plaats in het ziekenhuis. Proefpersonen krijgen een nieuwe verstrekking van onderzoeksbehandeling.

- Bezoek V9 (in week 46, 22 weken na het begin van de OLE-fase) wordt uitgevoerd als een bezoek op afstand

- Bezoek V10 (in week 50, 24 weken na de start van de OLE-fase) vindt plaats in de kliniek/het ziekenhuis.

- Een telefoongesprek voor opvolging van de veiligheid zal 1 week na het bezoek voor V10 of voortijdige stopzetting van de behandeling door de onderzoeker worden gevoerd om de status van onopgeloste bijwerkingen te controleren en om eventuele nieuwe bijwerkingen te noteren die zich na het laatste bezoek hebben

voorgedaan, evenals de gerelateerde gelijktijdige medicatie.

Het einde van het onderzoek wordt gedefinieerd als het laatste contact met de laatste proefpersoon in de OLE-fase:

- Laatste opvolgingscontact als de laatste proefpersoon in het onderzoek uit de OLE-fase wordt gehaald;
- Laatste onderzoeksbezoek als de laatste proefpersoon in het onderzoek wordt stopgezet voor de behandeling van de OLE-fase en ermee instemt om in het onderzoek te blijven.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Hoofdfase: Behandeling A: CHF 5993 100/6/12,5 µg (MS BDP/FF/GB) Middelhoge sterkte (MS) Vaste combinatie van extrafine beclometasondipropionaat 100 µg plus formoterolfumaraat 6 µg plus glycopyrroniumbromide 12,5 µg/ afgemeten dosis Dosisregime: BDP/FF/GB 100/6/12,5 µg per inhalatie, 2 inhalaties BID, totale dagelijkse dosis 400/24/50 µg Toediening: onder druk gemeten dosisinhalator (pMDI) Opmerking: Proefpersonen die gewend zijn om hun astma pMDI-medicatie in te ademen met een voorzetkamer of problemen ondervinden bij het overschakelen van een ander type inhalator (bijv. Droge poederinhalator) moet een afstandsstuk gebruiken om de pMDI-onderzoeksmiddelen in te nemen. OLE-fase: CHF 5993 100/6/12,5 µg pMDI (MS BDP/FF/GB) Middelhoge sterkte (MS) Vaste combinatie van extrafine beclometasondipropionaat 100 µg plus formoterolfumaraat 6 µg plus glycopyrroniumbromide 12,5 µg/ gedoseerde dosis Dosisregime: BDP/FF/GB 100/6/12,5 µg per inhalatie, 2 inhalaties BID, totale dagelijkse dosis 400/24/50 µg Toediening: onder druk gemeten dosisinhalator (pMDI) Opmerking: Proefpersonen die gewend zijn om hun pMDI-medicatie voor astma met een voorzetkamer te inhaleren tijdens de hoofdfase moeten een voorzetkamer blijven gebruiken om de pMDI-onderzoeksmiddelen in te nemen. CHF 5993 200/6/12,5 µg pMDI (HS BDP/FF/GB) Hoge sterkte (HS) Vaste combinatie van extrafine beclometasondipropionaat 200 µg plus formoterolfumaraat 6 µg plus glycopyrroniumbromide 12,5 µg/gedoseerde dosis. Dosisregime: BDP/FF/GB 200/6/12,5 µg per inhalatie, 2 inhalaties BID, totale dagelijkse dosis 800/24/50 µg Toediening: onder druk gemeten dosisinhalator (pMDI) Opmerking: Proefpersonen die gewend zijn om hun pMDI-medicatie voor astma met een voorzetkamer te inhaleren tijdens de hoofdfase moeten een voorzetkamer blijven gebruiken om de pMDI-onderzoeksmiddelen in te nemen.

Inschatting van belasting en risico

cf. E4 and E9

Contactpersonen

Publiek

Chiesi Farmaceutici

Via Palermo 26/A NA
Parma 43122
IT

Wetenschappelijk

Chiesi Farmaceutici

Via Palermo 26/A NA
Parma 43122
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)

Hoofdfase:

1. Geïnformeerde toestemming: schriftelijke geïnformeerde toestemming van de proefpersoon, verkregen voorafgaand aan alle aan het onderzoek gerelateerde procedures;
2. Geslacht en leeftijd: mannelijke en vrouwelijke proefpersonen met een leeftijd ≥ 18 jaar;
3. Diagnose van astma: een gedocumenteerde diagnose van aanhoudende astma gedurende minimaal 1 jaar volgens de aanbevelingen van het GINA (vak 1-2, GINA-rapport 2021), waarbij de diagnose bij de proefpersoon vóór de leeftijd van 40 jaar werd gesteld;
4. Stabiele astmatherapie: een stabiele behandeling met een medium dosis
20 - EEN 26 WEKEN DUREND, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, MULTINATIONAAL, MULTICENTER, A ...
1-05-2025

- geïnhaleerde corticosteroïden (ICS) (een extra fijne dagelijkse dosis BDP > 200 en ≤ 400 µg of een geschatte vergelijkbare klinische dosis, zoals beschreven in GINA 2021, vak 3-6) plus een langwerkende β₂-agonist (LABA) (24 µg formoterol of 100 µg salmeterol of 25 µg vilanterol of een andere goedgekeurde dosis LABA die klinisch vergelijkbaar is met de andere doses) gedurende minimaal 4 weken voorafgaand aan de screening;
5. Longfunctie: een prebronchodilatator FEV₁ < 80% van de voorspelde normale waarde vóór inname van een bronchodilatator, na een geschikte 'wash-out' van bronchodilatoren, bij het screening- en randomisatiebezoek;
6. Bronchodilatatorresponsiviteit: een aangetoonde toename in FEV₁ > 12% en > 200 ml boven de baseline binnen 30 minuten na inhalatie van 400 µg salbutamol met een dosisaerosolinhalator (gebaseerd op de ATS/ERS-richtlijnen);
7. Een FEV₁/FVC-ratio ≥ 0,5 na inname van een bronchodilatator binnen 30 minuten na inhalatie van 400 µg salbutamol met een dosisaerosolinhalator bij de screening (gebaseerd op de ATS/ERS-richtlijnen);
8. Astma slecht onder controle: bewijs dat de astma slecht of niet onder controle is, gebaseerd op een ACQ-7-score (Asthma Control Questionnaire©) ≥ 1,5 bij de screening en randomisatie;
9. Voorgeschiedenis van astma-exacerbaties: een gedocumenteerde voorgeschiedenis van één of meer astma-exacerbaties waarvoor behandeling met systemische corticosteroïden of een bezoek aan de afdeling spoedeisende hulp of ziekenhuisopname nodig was in de afgelopen 3 jaar voorafgaand aan de screening;
10. Bereidheid en mogelijkheid:
- om de dosisaerosolinhalatoren correct te gebruiken;
 - om alle aan het onderzoek gerelateerde procedures uit te voeren, inclusief technisch aanvaardbare longfunctietests;
 - om het e-dagboek/de e-piekstroommeter correct te gebruiken;
11. Vrouwelijke proefpersonen:
- a. Vruchtbare vrouw of
 - b. Vruchtbare vrouwelijke patiënt: raadpleeg het Protocol.

OLE-fase

1. Geïnformeerde toestemming: elektronische (voorkeursoptie) of schriftelijke geïnformeerde toestemming van de proefpersoon verkregen voorafgaand aan onderzoeksgelateerde procedures;
2. Deelname aan de hoofdfase van het MiSTIC-onderzoek: proefpersonen die zijn ingeschreven in de MiSTIC-hoofdfase, die niet zijn gestopt met de onderzoeksbehandeling in de hoofdfase vóór week 26 en met beschikbare gegevens om indeling in een van de twee categorieën "adequaat gecontroleerde astma" of "ongecontroleerde astma" aan het einde van de hoofdfase mogelijk te maken;
3. Een bereidheid en vermogen:
- Om de pMDI inhalatoren correct te gebruiken;
 - om alle onderzoeksgelateerde procedures uit te voeren, inclusief technisch aanvaardbare longfunctietests;
 - Het e-Dagboek correct te gebruiken;
 - Het correct gebruiken van de technologie die bezoeken op afstand en
- 21 - EEN 26 WEKEN DUREND, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, MULTINATIONAAL, MULTICENTER, A ...
- 1-05-2025

spirometriebeoordelingen onder toezicht van thuis mogelijk maakt. Dit geldt alleen voor landen waar bezoeken op afstand zijn toegestaan volgens de lokale regelgeving en voor proefpersonen die bereid zijn om deel te nemen aan beoordelingen op afstand. De spirometrie thuis wordt tijdens de huisbezoeken begeleid door het centrupersoneel.

4. Naleving van de behandeling tijdens de hoofdfase: proefpersonen met naleving van de onderzoeksbehandeling in de hoofdfase = 70%

5. Vrouwelijke proefpersonen:

a. Vrouw in de vruchtbare leeftijd of

b. Vrouwelijke patiënt die niet zwanger kan worden: raadpleeg het protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Hoofdfase

1. Zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, waarbij zwangerschap wordt gedefinieerd als de toestand van een vrouw na conceptie en tot aan het einde van de gestatie, die wordt bevestigd met een positieve zwangerschapstest (bij het screeningbezoek moet een serumzwangerschapstest worden uitgevoerd en vóór de randomisatie moet een urinezwangerschapstest worden uitgevoerd);

2. Therapietrouw tijdens de run-in voor het onderzoeksgeneesmiddel en het invullen van het e-dagboek < 50% bij de randomisatie;

3. Voorgeschiedenis van *hoog risico*: een voorgeschiedenis van bijna fatale astma of ziekenhuisopname voor astma op een intensivere afdeling die, naar het oordeel van de onderzoeker, een onnodig risico kan betekenen voor de proefpersoon als hij/zij in dit onderzoek wordt ingeschreven;;

4. Recente exacerbatie: ziekenhuisopname, opname via de afdeling spoedeisende hulp of het gebruik van systemische corticosteroïden voor een astma-exacerbatie in de 4 weken voorafgaand aan het screeningbezoek of tijdens de run-inperiode;

Opmerking: proefpersonen bij wie een exacerbatie optreedt tijdens de run-inperiode, mogen minimaal 4 weken na herstel eenmalig opnieuw worden gescreend.

5. Niet-persistente astma: inspanningsastma, seizoensgebonden astma (als enige astmagerelateerde diagnose) waarvoor niet dagelijks een geneesmiddel voor astmacontrole moet worden genomen;

6. Proefpersonen die medicatie met systemische corticosteroïden gebruiken in de 4 weken voorafgaand aan de screening of corticosteroïden met langzame afgifte in de 12 weken voorafgaand aan de screening;

7. Astma waarvoor biologicals moeten worden gebruikt: proefpersonen die een astma-behandeling krijgen met een injecteerbaar biologisch geneesmiddel, zoals monoklonale antilichamen;

8. Andere ademhalingsaandoeningen dan astma: proefpersonen met een andere bekende ademhalingsaandoening dan astma. Dit kan zijn maar is niet beperkt tot: een diagnose van COPD volgens de definitie van de huidige richtlijnen (bijvoorbeeld het GOLD-rapport), bekende *1-antitrypsinedeficiëntie, actieve

tuberculose, bronchiëctasieën, sarcoïdose, interstitiële longziekten, idiopathische longfibrose en pulmonale hypertensie;

9. Longkanker of een voorgeschiedenis van longkanker: proefpersonen met een actieve diagnose van longkanker of een voorgeschiedenis van longkanker;

10. Longresectie: proefpersonen met een voorgeschiedenis van longvolumeresectie;

11. Luchtweginfectie: proefpersonen met een luchtweginfectie in de 4 weken voorafgaand aan de screening of tijdens de run-inperiode;

Opmerking: proefpersonen die een luchtweginfectie krijgen tijdens de run-inperiode, mogen minimaal 4 weken na herstel eenmalig opnieuw worden gescreend.

12. Rookstatus: een roker of ex-roker met een rookvoorgeschiedenis van ≥ 10 pakjesjaren (pakjesjaren = het aantal pakjes sigaretten per dag maal het aantal jaren). Ex-rokers moeten ≥ 1 jaar geleden zijn gestopt (≥ 6 maanden voor e-sigaretten).

13. Kanker of een andere voorgeschiedenis van kanker (anders dan longkanker): proefpersonen met actieve kanker of een voorgeschiedenis van kanker met een ziektevrije overleving van minder dan 5 jaar (al dan niet met bewijs van lokale recidive of metastasen). Gelokaliseerd carcinoom (bijvoorbeeld basaalcelcarcinoom, in-situcarcinoom van de baarmoederhals dat adequaat is behandeld, *) is aanvaardbaar.

14. Cardiovasculaire ziekten: proefpersonen die naar het oordeel van de onderzoeker een klinisch significante cardiovasculaire aandoening hebben, waaronder maar niet beperkt tot congestief hartfalen (NYHA-klasse IV), instabiele of acute ischemische hartziekte in het jaar voorafgaand aan de screening, een voorgeschiedenis van aanhoudende en niet-aanhoudende hartaritmieën die in de 6 maanden voorafgaand aan de screening werden gediagnosticeerd (aanhoudend betekent langer durend dan 30 seconden of pas na een externe handeling beëindigd, of leidend tot een hemodynamische collaps; niet-aanhoudend betekent > 3 slagen < 30 seconden, en/of spontaan beëindigd en/of asymptomatisch), hogegraads impulsgeleidingsblokken (> 2 e graads atrioventriculair blok type 2), persistent, langdurig of paroxysmaal atriumfibrilleren (AF);

Opmerking: deelname kan worden overwogen voor proefpersonen met permanent atriumfibrilleren (gedurende minimaal 6 maanden voorafgaand aan de screening) met een ventriculaire frequentie in rust van $< 100/\text{min}$, gecontroleerd met een frequentiecontrolestrategie (dat wil zeggen een selectieve β -blokker, een calciumkanaalblokker, plaatsing van een pacemaker, digoxine- of ablatiebehandeling);

15. Ecg-criteria: een abnormaal en klinisch significant 12-afleidingen-ecg dat naar de mening van de onderzoeker invloed kan hebben op de beoordeling van de werkzaamheid en de veiligheid of een risico kan vormen voor de proefpersonen.

16. Ecg QTcF: mannelijke proefpersonen met een volgens de Fridericia-methode gecorrigeerd QT-interval (QTcF) > 450 ms en vrouwelijke proefpersonen met een QTcF > 470 ms bij de screening komen niet in aanmerking (niet van toepassing op proefpersonen met permanent atriumfibrilleren en proefpersonen met een pacemaker).

OLE-fase:

1. Zwangere vrouw of vrouw die borstvoeding geeft.
 2. Proefpersonen die tijdens de hoofdfase een ADR hebben ervaren;
 3. Proefpersonen met lopende SAE's uit de hoofdfase
 4. Alle klinisch significante veranderingen in de medische voorgeschiedenis van de proefpersoon, lichamelijk onderzoek (PE)/Vitale tekenen (VS)/laboratoriumanalyse;
 5. Veranderingen in onderzoeksbehandelingen tijdens de hoofdfase
- Raadpleeg het protocol voor de volledige criteria.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	24-06-2022
Aantal proefpersonen:	34
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Foster (trade name)
Generieke naam:	FOSTER® pMDI, BDP/FF 200/6 μg
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Trimbow (trade name)

24 - EEN 26 WEKEN DUREND, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, MULTINATIONAAL, MULTICENTER, A ...
1-05-2025

Generieke naam:	CHF 5993 pMDI 100/6/12,5 μg/actuation (BDP/FF/GB)
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Trimbow (trade name)
Generieke naam:	CHF 5993 pMDI 200/6/12,5 μg/actuation (BDP/FF/GB)
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2023

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	EUCTR2021-002391-39-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05018598
CCMO	NL79925.091.22