

Een gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo en actief gecontroleerde studie met parallele groepen om de werkzaamheid en veiligheid te bepalen van een 12 weken durende behandeling met een eenmaal daagse vaste dosis combinatie tiotropium-olodaterol in twee doseringen geïnhaleerd met behulp van de Respimat® Inhaler bij patiënten met een gematigde tot ernstige chronisch obstructieve longaandoening (COPD).

Gepubliceerd: 25-09-2013 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Het doel van het onderzoek is het vaststellen van het maximale effect van de vaste dosiscombinatie tiotropium-olodaterol (2.5 / 5 µg ; 5 / 5 µg) op de FEV1 en 'St. George's Respiratory Questionnaire' na 12 weken behandeling ten...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Luchtwegaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38556

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OTEMTO-1

Aandoening

- Luchtwegaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

chronische obstructieve luchtwegaandoening (COPD)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Boehringer Ingelheim

Overige ondersteuning: Boehringer Ingelheim

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: COPD, Placebo-gecontroleerd, Tiotropium-olodaterol, Werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire onderzoeksvariabelen/ uitkomstmaten van deze studie zijn, na 12 weken behandeling, het effect op :

- FEV1 AUC (0-3 uur na inhalatie studiemedicatie)
- Dalwaarde FEV1
- SGRQ (totale score), na 12 weken . Deze variabele zal zowel worden bepaald voor alleen deze studie als gecombineerd met de andere studie.

Secundaire uitkomstmaten

Voor deze studie zijn de volgende secundaire onderzoeksvariabelen/ uitkomstmaten gekozen.

- FVC AUC 0-3 uur na inhalatie studiemedicatie (L)
- Dalwaarde FVC (L)
- Piekwaarde FEV1 0-3 uur na inhalatie studiemedicatie (L)

- Piekwaarde FVC 0-3 uur na inhalatie studiemedicatie (L)
- FEV1 waarde (L) 5,15 en 30 minuten, en 1,2 en 3 uur na inhalatie studiemedicatie, en
- FVC waarde (L) 5,15 en 30 minuten, en 1,2 en 3 uur na inhalatie studiemedicatie.

De FVC waarde is het volume dat maximaal kan worden uitgeademd bij geforceerde uitademing vanuit een maximale inademing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In de richtlijnen voor de behandeling van COPD wordt de behandeling met luchtwegverwijders met verschillende werkingsmechanisme aangeraden. Van vaste dosis combinatie kortwerkende anticholinergica en beta-2 agonisten is aangetoond dat ze werkzaam en veilig zijn en bovendien gebruiksgemak opleveren voor COPD patiënten. Eénmaal daagse vaste dosis combinaties van langwerkende anticholinergica en beta-2 agonisten zijn echter nog niet beschikbaar.

Tiotropium bromide is geregistreerd als éénmaal daags langwerkend anticholinergicum voor de behandeling van COPD en zal in deze studie worden gecombineerd met een éénmaal daags langwerkend beta-2 agonist, olodaterol, dat nog in ontwikkeling is voor de behandeling van COPD.

Eerdere studies hebben aangetoond dat de vaste dosis combinatie tiotropium-olodaterol een betere luchtwegverwijding oplevert ten opzichte van elk van de afzonderlijke producten en ook veilig is. Bij deze studies met de vaste dosis combinatie was de behandelingsduur echter niet langer dan 4 weken. De volgende stap was dus een verlenging van de behandelingsduur.

Momenteel lopen er twee identieke fase III studies om de werkzaamheid en veiligheid te bewijzen van de vaste dosis combinatie ten opzichte van de afzonderlijke componenten. Hierbij is de behandelingsduur van 1 jaar. Echter in deze langdurende studies is geen placebo arm opgenomen.

In de huidige studie is wel een placebo arm opgenomen. Hierdoor kan na een behandeling van 12 weken het maximale effect van de vaste dosis combinatie gemeten worden. Een actieve arm (tiotropium alleen) is ook meegenomen in het design van de studie. Hierdoor wordt het mogelijk om het relatieve effect van de vaste dosis combinatie ten opzichte van tiotropium alleen vast te stellen. Bovendien kan op deze wijze dit relatieve effect worden vergeleken met het

gemeten effect in eerdere studies.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is het vaststellen van het maximale effect van de vaste dosiscombinatie tiotropium-olodaterol (2.5 / 5 µg ; 5 / 5 µg) op de FEV1 en 'St. George's Respiratory Questionnaire' na 12 weken behandeling ten opzichte van een behandeling met placebo. De FEV1 is de één-secondewaarde: het volume geblazen in één seconde bij geforceerde expiratie vanuit volledige inspiratie.

Onderzoeksopzet

De studie bestaat uit een screeningsfase van 2-3 weken, een behandelingsfase van 12 weken en een follow-up fase van 3 weken.

De screeningfase van 2 weken is mede bedoeld om de patiënten klinisch stabiel te krijgen voor aanvang van de behandelingsfase.

Bij bezoek 2 wordt wederom bekeken of de patient voldoet aan de in- en uitsluitingscriteria en dus geschikt is voor deelname. Indien de patient geschikt is, zal hij/zij worden gerandomiseerd.

Tijdens de behandelingsfase wordt iedere patiënt behandeld met één van de volgende behandelingsarmen:

- 1) vaste dosis combinatie tiotropium-olodaterol 2.5*g / 5 *g
- 2) vaste dosis combinatie tiotropium-olodaterol 5*g / 5 *g
- 3) tiotropium 5 *g, en
- 4) placebo.

Na de behandelingsperiode te hebben afgerond, zal iedere patiënt nog gedurende 21 dagen worden gevolgd. Hierbij mogen ze weer hun oorspronkelijk behandeling hervatten.

Het betreft een gerandomiseerd, dubbelblind, zowel placebo als actief gecontroleerde studie (tiotropium 5 *g) met parallele groepen. Een interactieve voice response systeem (IVRS) zal worden gebruikt om te bepalen welke behandeling iedere patiënt krijgt toebedeeld.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Twaalf weken lang een eenmaal daagse inhalatie (via de Respimat® inhaler) van één van de volgende behandelingsarmen: - vaste dosis combinatie tiotropium-olodaterol 2.5>g / 5 >g - vaste dosis combinatie tiotropium-olodaterol 5>g / 5 >g - tiotropium 5 >g , en - placebo (randomisatie 1:1:1:1). Daarnaast worden tijdens vijf bezoeken longfunctiemetingen verricht.

Inschatting van belasting en risico

Tijdens de duur van de studie worden 5 keer longfunctiemetingen verricht. In principe zijn er geen specifiek risico's verbonden aan de longfunctietesten, hoewel de patiënt wel duizelig kan worden en last van hoofdpijn en/of

kortademigheid kan krijgen als gevolg van het diep inademen en hard uitblazen tijdens de testen. Als dit het geval is kun de patiënt daarvoor behandeling krijgen.

Gedurende het onderzoek zal er twee keer (en indien noodzakelijk drie keer) een lichamelijk onderzoek worden verricht. Daarnaast wordt de patient gevraagd om bij drie bezoeken een vragenlijsten in te vullen. Daarnaast krijgt de patient aan het begin van het onderzoek een (electronisch) dagboekje mee om iedere dag de PEF waarde te meten. PEF is de maximale volumestroom bij geforceerde uitademing, vanuit volledige inspiratie, uitgedrukt in liters per minuut. Ook wordt het gebruik van rescue medicatie geregistreerd in het dagboekje.

Tijdens de screeningsperiode zal bepaalde medicatie moeten worden uitgewassen. De patiënten krijgen voor deze periode alsook voor de gehele behandelingsfase Ventolin uitgereikt als rescue-medicatie. Daarnaast mag de patient ook nog Atrovent gebruiken tijdens de screeningfase. Ook orale en inhalatie steroïden zijn toegestaan tijdens de gehele studie. Het afnemen van bloed kan enig ongemak met zich meebrengen. Daarnaast zijn er nog enkele restricties voor de patiënt qua inname van voedsel en drinken als mede in het verrichten van lichamelijke inspanningen in de periode voor ieder bezoek. Inhalatie van studiemedicatie kan ook bijwerkingen met zich meebrengen. De meest gemelde bijwerkingen zijn mild en van voorbijgaande aard.

Contactpersonen

Publiek

Boehringer Ingelheim

Comeniusstraat 6
Alkmaar 1817 MS
NL

Wetenschappelijk

Boehringer Ingelheim

Comeniusstraat 6
Alkmaar 1817 MS
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- 1) Patient dient geïnformeerd te zijn conform ICH-GCP richtlijnen en voorafgaande aan deelname het toestemmingsformulier te hebben ondertekend.
- 2) Een diagnose van chronisch obstructieve longaandoening die voldoet aan de volgende spirometrische criteria:
 - een relatief stabiele luchtweg obstructie met een post-bronchusverwijder FEV1 < 80% van de voorspelde waarde, en
 - een post-bronchus verwijder FEV1/FVC < 70% van de voorspelde waarde bij visite 1.
- 3) Mannen en vrouwen ouder dan 40 jaar
- 4) Rokers en ex-rokers met een rookgeschiedenis van meer dan 10 pakjaren
- 5) Patiënten moeten in staat zijn om technisch acceptabele longfunctie testen uit te voeren (spirometrie), gegevens bij kunnen houden in een dagboek alsmede alle andere verrichtingen te kunnen uitvoeren (zoals vragenlijsten invullen). Patienten moeten ook in staat zijn om de medicatie te inhaleren vanuit de Respimat inhaler en een aerosol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten met een andere significante ziekte waarbij deelname van de patiënt, volgens de behandelend arts, (i) risico's met zich brengt, (ii) de studieresultaten worden beïnvloed en (iii) er zorgen zijn over het vermogen van de de patiënt om de studie te volbrengen.
2. Klinisch relevante, afwijkende labwaarden in haematologie, chemie en urine: patiënten met SGOT >x2 ULN, SGPT >x2 ULN, bilirubin >x2 ULN of creatinine >x2 ULN kunnen niet worden ingesloten (onafhankelijk welke klinisch conditie hierachter zit).
3. Bekend met astma. Voor patiënten met allergische rhinitis of atopie is bewijs nodig dat er geen spake is van astma. Bij een eosinofiele gehalte van > 600/mm³ moet er bewijs zijn dat dit niet is te wijten aan astma.
Patienten met een van de volgende kenmerken.
4. Thyrotoxicosis (bekend als bijwerking horende bij de β 2-agonisten)
5. Paroxysmale tachycardia (bekend als bijwerking horende bij de β 2-agonisten)

6. Myocard infarct binnen 1 jaar voor visite 1
7. Instabiele of levensbedreigende cardiale aritmieën
8. Opname voor hartfalen in laatste jaar
9. Bekende actieve tuberculosis
10. Een maligniteit in de laatste 5 jaar waarvoor chirurgische ingreep, bestraling of hemotherapie nodig was (patiënten met behandelde basaal cel carcinoom zijn wel toegestaan)
11. Bekend met levensbedreigende vernauwingen van de luchtwegen.
12. Bekend met cystic fibrosis.
13. Klinisch bewezen bronchiectasie.
14. Bekend met alcohol of drugsmisbruik.
15. Thoractomie met een pulmonaire resectie.
16. Behandeling met orale *-adrenergica.
17. Behandeling met orale corticosteroïden met instabiele dosis (i.e., minder dan 6 weken op stabiele dosering) of een dosis meer dan het equivalent van 10 mg prednisone per dag of 20mg om de dag.
18. Een COPD exacerbatie of symptomen van een lage luchtweginfectie in de 3 maanden voorafgaande aan visite 1
19. Een afgerond longrevalidatie programma in de zes weken voor screening bezoek (Visit 1) of momenteel een longrevalidatie programma volgen.
20. Inname van studiemedicatie binnen 1 maand of zes keer de halfwaardetijd (welke het grootst is) voor visite 1.
21. Bekend met overgevoeligheid voor *-adrenergica, anticholinergica, BAC, EDTA of enige ander bestanddeel van het Respimat® inhalatie systeem.
22. Zwangerschap of geven van borstvoeding.
23. Vrouwen die vruchtbaar zijn en geen zeer betrouwbare vorm van anticonceptie toepassen.
24. Eerder gerandomiseerd zijn in deze studie of deelnemen aan een andere studie.
25. Niet in staat zijn zich te houden aan de medicatie restricties voorafgaande aan randomisatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 62

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: nog niet bekend

Generieke naam: Tiotropium-olodaterol FDC (vast dosis combinatie)

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Spiriva

Generieke naam: Tiotropium bromide

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-09-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

Afgewezen

Datum: 28-10-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

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	EUCTR2013-002243-29-NL
CCMO	NL45379.096.13
Ander register	nog niet bekend