

Een gerandomiseerd, dubbelblind, dubbeldummy, actief-gecontroleerd onderzoek naar de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van tweemaal daags aclidiniumbromide/formoterolfumaraat vergeleken met tweemaal daags salmeterol-/fluticasonpropionaat gedurende 24 weken bij symptomatische patiënten met chronische obstructieve longziekte (COPD).

Gepubliceerd: 16-07-2013 Laatst bijgewerkt: 22-04-2024

Vertaling van hoofdstuk 7 uit het protocol: 7. DOELSTELLINGEN EN OOGMERK VAN HET ONDERZOEK* Bepaling van de bronchodilatatorwerkzaamheid op lange termijn van tweemaal daagse toediening van aclidiniumbromide/formoterolfumaraat vergeleken met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40490

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

M-40464-39 (210594)

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

chronische obstructieve longziekte; COPD

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Almirall, S.A.

Overige ondersteuning: Vergoeding door Sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: acclidiniumbromide/formoterolfumaraat, aërosol, chronische obstructieve longziekte (COPD), salmeterol-/fluticasonpropionaat

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Piek-FEV1 (Forced Expiratory Volume in one second) in week 24

Secundaire uitkomstmaten

TDI-focal (Transition Dyspnoea Index) score in week 24

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Vertaling sectie 8.2 van het protocol (13 May 2013):

3.1. BEWEEGREDEKENEN VOOR ONDERZOEKSONTWERP, BEVOLKING, DOSERINGEN, DOSISREGIMES, CONTROLEGROEPEN EN BEOORDELINGEN

De voorgestelde duur van 24 weken van het onderzoek is gekozen in overeenstemming met CPMP/EWP/562/98 [ref 14 in protocol] met het oog op de beoogde indicatie voor acclidiniumbromide/formoterolfumaraat-inhalatiepoeder

voor de bronchodilatator onderhoudsbehandeling van luchtwegobstructie en ter verlichting van COPD-symptomen in patiënten.

In dit onderzoek wordt een vaste dosiscombinatie van een LAMA+LABA (aclidiniumbromide en formoterolfumaraat) en een gecombineerde LABA+ICS (SeretideTM AccuhalerTM salmeterol/fluticasonpropionaat) vergeleken om de potentiële werkzaamheid en veiligheid te bepalen van een dubbele bronchodilatator onderhoudsbehandeling (met twee langwerkende bronchodilatatoren) in vergelijking met het gebruik van een gecombineerde LABA+ICS in een symptomatische populatie van COPD-patiënten.

Het onderzoeksgeneesmiddel en doseringsregime zijn geselecteerd op basis van gegevens over aclidiniumbromide/formoterolfumaraat fase III.

Verlichtende geneesmiddelen (salbutamol pMDI 100 microgram/pufje) zijn voor alle deelnemers voor de gehele duur van het onderzoek naar behoefte toegestaan. Daarnaast zijn andere geneesmiddelen voor de behandeling van COPD tijdens het onderzoek toegestaan (zie 10.10 aanvullende geneesmiddelen).

Inhalators en medicatiekits met onderzoeksgeneesmiddelen zien er aan de buitenkant hetzelfde uit met het oog op de dubbelblinde aard van het onderzoek. Door het blindmaken en de randomisatie van het onderzoeksgeneesmiddel wordt vooringenomenheid bij het toewijzen van patiënten aan behandelingsmethoden voorkomen alsook vooringenomenheid bij het toezicht op patiënten tijdens het onderzoek en bij de interpretatie van gegevens. Door patiënten daarnaast willekeurig toe te wijzen aan één van de mogelijke behandelingsgroepen, worden verschillen in uitgangskkenmerken van de behandelingsgroepen minimaal gehouden.

De doelgroepopulatie van dit onderzoek is vastgesteld op basis van de indeling van de GOLD-richtlijnen van 2013 [ref 1 in protocol], gelet op de luchtstroombeperking en symptomen van de patiënt. Het gebruik van ICS dient te worden beperkt tot patiënten met hoog risico (groep C en D), gedefinieerd door een voorgeschiedenis van frequente exacerbaties of ernstige luchtstroombeperkingen (niettemin en ondanks deze aanbevelingen is er sprake van oneigenlijk gebruik van ICS bij COPD-patiënten (Decramer et al, 2013 [ref 15 in protocol], Suissa en Barnes, 2009 [ref 16 in protocol] en Jochmann et al, 2010 [ref 17 in protocol])).

Er is geen seksspecifieke verdeling in dit onderzoek aangezien COPD geen seksspecifieke aandoening is en eerdere onderzoeken geen kwalitatief of kwantitatief verschillende werkzaamheidsprofielen te zien hebben gegeven bij de behandeling van mannen of vrouwen. Om deze reden wordt geen randomisatiestratificatie naar geslacht toegepast.

Het onderzoek beoordeelt FEV1 (als maat voor de longfunctie) en andere longfuncties, evenals symptomatische voordelen, BDI/TDI en SGRQ-C, COPD-exacerbatie en het gebruik van verlichtende geneesmiddelen, alle eerder

gebruikt in vergelijkbare studies (Donohue et al, 2010 [ref 18 in protocol], Vincken et al, 2002 [ref 19 in protocol], Tashkin et al, 2008 [ref 6 in protocol]). Evenzo worden bijwerkingen en algemeen toegepaste verdraagbaarheidsbepalingen (bijv. ECG, bloeddruk en klinische laboratoriumtests) uitgevoerd om het veiligheidsprofiel van het onderzoeksgeneesmiddel na te gaan en het algemeen welzijn van de patiënt tijdens het gehele onderzoek.

Het onderzoek wordt ingedeeld op basis van eerder ICS-gebruik en eerdere exacerbaties. Patiënten worden gerandomiseerd op basis van hun voorgeschiedenis van exacerbaties (0 of ≥ 1) en afhankelijk van eerder ICS-gebruik. Om die reden zal het totale aantal gerandomiseerde subgroepen (strata) 4 zijn (2 exacerbatiegeschiedenis $\times$ 2 ICS-gebruiksniveaus). Hoewel door randomisatie behandelgroepen naar verwachting evenredig zullen worden verdeeld tussen covariabele niveaus, is stratificatie toegepast om te voorkomen dat onevenwichtigheden voor eerder ICS-gebruik en eerdere exacerbaties niet post-hoc worden waargenomen.

Doel van het onderzoek

Vertaling van hoofdstuk 7 uit het protocol:

7. DOELSTELLINGEN EN OOGMERK VAN HET ONDERZOEK

- * Bepaling van de bronchodilatatorwerkzaamheid op lange termijn van tweemaal daagse toediening van aclidiniumbromide/formoterolfumaraat vergeleken met salmeterol-/fluticasonpropionaat (SeretideTM AccuhalerTM) bij symptomatische COPD-patiënten.
- * Vergelijking van de voordelen van tweemaal daagse toediening van aclidiniumbromide/formoterolfumaraat met een tweemaal daags regime van SeretideTM AccuhalerTM bij ziektegerelateerde gezondheidstoestand en COPD-symptomen.
- * Beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van tweemaal daagse toediening van aclidiniumbromide/formoterolfumaraat, vergeleken met tweemaal daags SeretideTM AccuhalerTM in dezelfde doelpopulatie.

Onderzoeksopzet

Zie de kopjes "Trial Design" en "Methodology" vanaf pagina 5 in het protocol van 13 mei 2013. Samenvattend:

Het gaat om een meervoudig gedoseerd, gerandomiseerd, dubbelblind, dubbeldummy, met actieve vergelijkingscontrole, parallel, multicenter en multinational klinisch onderzoek.

De twee patientgroepen moeten puffjes nemen van 2 inhalers: één met placebo en één met medicatie. Medicatie kan aclidiniumbromide/formoterolfumaraat of

salmeterol/fluticasonpropionaat zijn, afhankelijk van de groep aan de patient in is gerandomiseerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met studiemedicatie in plaats van gebruikelijke medicatie voor de patient.

Inschatting van belasting en risico

Paragraaf 6.1.3 van protocol van 13 mei 2013

6.1.3. Samenvatting van de gekende potentiële risico's en voordelen

De vaste-dosiscombinatie van acclidinium/formoterol is onderzocht in onderzoeken waarbij circa 3.000 patiënten betrokken waren.

De voorlopige veiligheidsresultaten uit fase III-hoofdonderzoeken (M/40464/30 en LAC-MD-31) worden momenteel beoordeeld. De incidentie van tijdens de behandelingsperiode optredende ongewenste voorvallen die zijn geregistreerd voor de dosis acclidiniumbromide 400 µg/formoterolfumaraat 12 µg, kwam overeen met de incidentie die bij beide monotherapieën afzonderlijk is gevonden.

De tijdens de behandelingsperiode optredende ongewenste voorvallen (TEAE's) die het meest werden gemeld voor de dosis acclidiniumbromide 400 µg/formoterolfumaraat 12 µg vergeleken met placebo waren: hoofdpijn, nasofaryngitis, rugpijn, hoesten, urineweginfectie, orofaryngeale pijn, infectie van de bovenste luchtwegen, spierspasmen, droge mond en tandabces.

Er zijn vanaf de uitgangswaarde geen klinisch relevante veranderingen waargenomen in vitale functies, ECG's (waaronder 24-uurs Holter-onderzoek) of klinische laboratoriumparameters die zijn toe te schrijven aan de toediening van acclidinium 400 µg/formoterol 12 µg.

Zie de IB11 voor meer informatie over het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van de bovengenoemde bestanddelen.

Ongewenste voorvallen (AE's) die in verband zijn gebracht met salmeterol/fluticasonpropionaat (Seretide™) zijn hoofdpijn, nasofaryngitis, candidiasis van de mond en keel, longontsteking, bronchitis, hypokaliëmie, tremor, hartkloppingen, irritatie van de keel, heesheid/dysfonie, sinusitis, spierkrampen en traumatische fracturen. Daarnaast kan Seretide hartaritmie veroorzaken, zoals supraventriculaire tachycardie, extrasystolen en atriale fibrillatie, en een lichte tijdelijke daling van de kaliumserumwaarden bij hoge therapeutische doses. Raadpleeg de SmPC (VK), 201213 voor meer informatie.

Op basis van het veiligheidsprofiel van het onderzoeksgeneesmiddel wordt er geen specifiek risico verwacht bij de in dit onderzoek voorgestelde doses en

het doseringsregime. Desondanks zullen de onderzoekers gedurende het onderzoek te allen tijde zorg dragen voor adequate medische zorg van de onderzoeksdeelnemers.

Contactpersonen

Publiek

Almirall, S.A.

Laureà Miró 408-410
Sant Feliu de Llobregat 08980
ES

Wetenschappelijk

Almirall, S.A.

Laureà Miró 408-410
Sant Feliu de Llobregat 08980
ES

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)

Vertaling van sectie 9.2 van het protocol (13 mei 2013):;Voor insluiting en randomisatie in het onderzoek dienen patiënten tijdens de screening (consult 1) en bij consult 2 voorafgaand

aan de randomisatie aan elk van de volgende criteria te voldoen.;1. Volwassen man of niet-zwangere, niet-melkgevende vrouw van *40 jaar. Vruchtbare vrouwen zullen aan specifieke onderzoekseisen worden onderworpen.

Toelichting: Een vrouw wordt als vruchtbaar beschouwd tenzij ze een hysterectomie heeft gehad, ten minste een jaar post-menopauzaal is of als haar eileiders zijn afgebonden.

Vruchtbare vrouwen kunnen aan het onderzoek deelnemen als zij tijdens de screening (consult 1) negatief testen voor zwangerschap en tijdens de laatste twee maanden voor de screening ten minste één medisch goedgekeurde en zeer effectieve anticonceptiemethode toepassen, gedefinieerd als één met een laag misluktingspercentage (d.w.z. minder dan 1% per jaar) indien consequent en correct toegepast, zoals implantaten en injecteerbare of orale anticonceptiva in combinatie met ten minste één barrièremethode, hormonale intra-uteriene voorzieningen (spiraaltjes), seksuele onthouding of vasectomie van de partner.

2. Huidige of ex-rokers, met een verleden van minstens 10 pak-jaren.

Toelichting: De definitie van ex-rokers omvat ook patiënten die meer dan 6 maanden voorafgaand aan de screening met roken zijn gestopt. Pak-jaren worden berekend door het aantal gerookte sigaretten per dag door 20 (het aantal sigaretten in een pakje) te delen en dit getal te vermenigvuldigen met het aantal jaren dat iemand heeft gerookt. Zo heeft iemand die 40 sigaretten per dag rookt en gedurende 10 jaar heeft gerookt een rookverleden van 20 pak-jaren ($40 \text{ sigaretten per dag} \div 20 \text{ sigaretten per pakje} = 2$; $2 \times 10 \text{ aantal jaren roken} = 20 \text{ pak-jaren}$). Als de patiënt gedurende verschillende perioden heeft gerookt en tussendoor is gestopt, wordt het totaal aantal pak-jaren uit de verschillende perioden waarin werd gerookt bij elkaar opgeteld.

Patiënten die andere soorten tabak roken, worden niet toegelaten, tenzij zij ook aan het sigarettencriterium voldoen.

3. Patiënten met een klinische diagnose van COPD volgens de GOLD-richtlijnen van 2013, met een post-bronchodilatator-FEV1 <80% en FEV1/FVC <70% tijdens de screening (consult 1).

Toelichting: Voorspelde normale waarden die voor berekeningen worden gebruikt, dienen gebaseerd te zijn op voorspelde waarden van de Europese Gemeenschap voor Kolen en Staal (Quanjer et al. 199320). (d.w.z. $100 \times \text{post-salbutamol FEV1/FVC} < 70\%$).

4. Symptomatische patiënten met een CAT*10 tijdens de screening en de randomisatie (consulten 1 en 2).

Toelichting: CAT-vragenlijst kan niet worden herhaald.

5. Patiënten dienen tijdens de screening in staat te zijn om herhaalbare longfunctietesten voor FEV1 uit te voeren volgens de ATS/ERS 2005 criteria.

6. Patiënten die in aanmerking komen voor het onderzoek, in staat zijn om deel te nemen en daartoe schriftelijk toestemming verlenen nadat het doel en de aard van het onderzoek zijn toegelicht.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Vertaling van sectie 9.3 van het protocol (13 mei 2013); Voor insluiting en randomisatie in het onderzoek mogen patiënten tijdens de screening (consult 1) en bij consult 2 voorafgaand aan de randomisatie NIET aan één van de volgende criteria voldoen.

1. Voorgeschiedenis of huidige diagnose van astma.

2. Patiënten die binnen 6 weken (of 3 maanden ingeval van ziekenhuisopname) vóór de screening (consult 1) of tijdens de aanlooperperiode een ademhalingskanaalinfectie of exacerbatie van COPD ontwikkelen.

3. Klinisch significante respiratoire aandoeningen

Toelichting: Voorbeelden van klinisch significante respiratoire aandoeningen:

* Bekende actieve tuberculose of pulmonale hypertensie.

* Voorgeschiedenis van interstitiële longaandoening: Aan blootstelling gerelateerde interstitiële longaandoening; systemische aandoening in verband met interstitiële longaandoening; interstitiële longaandoening van verschillende of onbekende oorzaak of pathologie.

* Voorgeschiedenis van grote pulmonaire trombo-embolische aandoeningen.

* Voorgeschiedenis van longlobectomie, longvolumevermindering of longtransplantatie

* Patiënten bij wie naar het oordeel van de onderzoeker tijdens het onderzoek thoracotomie of andere longchirurgie dient te worden uitgevoerd.

* Voorgeschiedenis van bronchiëctasieën secundair aan andere luchtwegaandoeningen dan COPD (bv. mucoviscidose, syndroom van Kartagener, enz).

* Bekende α 1-antitrypsinedeficiëntie; 4. Patiënten met type I of ongecontroleerde type II diabetes, ongecontroleerde hypo- of hyperthyreoïdie, hypokaliëmie of hyperadrenergische staat, ongecontroleerde of onbehandelde hypertensie.

5. Patiënten die naar het oordeel van de onderzoeker tijdens het onderzoek aan een longrevalidatieprogramma dienen te beginnen en/of patiënten die 3 maanden voorafgaand aan de screening een dergelijk programma zijn gestart of hebben afgerond.

6. Gebruik van langdurige zuurstoftherapie (* 15 uur/dag).

7. Patiënten die binnen 4 weken voorafgaand aan de screening dagelijks behandeld worden met drievoudige combinatietherapie (LABA+LAMA+ICS).

8. Patiënten die geen regelmatige dag/nacht, slaap/waakcycli onderhouden, zoals werknemers in nachtdienst.

Toelichting: Patiënten met symptomatisch slaapapneusyndroom, ziekten die verband houden met slaapstoornissen zoals restless legs-syndroom of slaapwandelen worden uitgesloten. Daarentegen is gebruik van continue positieve luchtwegdruk (continuous positive airway pressure, CPAP) geen uitsluitingscriterium.

9. Klinisch significante cardiovasculaire aandoeningen.

Toelichting: Voorbeelden van klinisch significante cardiovasculaire aandoeningen:

* Myocardinfarct binnen 6 maanden vóór de screening (consult 1).

* Instabiele angina of instabiele aritmie waarvoor tijdens de 12 maanden voorafgaand aan de screening (consult 1) de farmacologische therapie of andere interventies gewijzigd moesten worden, of nieuw gediagnosticeerde aritmie binnen 3 maanden voorafgaand aan de screening (consult 1).

* Ziekenhuisopname binnen 12 maanden voorafgaand aan de screening (consult 1) wegens hartfalen volgens functionele NYHA-klassen III (duidelijke beperking van activiteit en alleen in rust comfortabel) en IV (behoefte aan volledige rust, gebonden aan bed of aan stoel, ongemak bij elke fysieke activiteit en symptomen in rust).

10. Patiënten bij wie de resultaten van klinische laboratoriumtests, ECG-parameters of lichamelijke onderzoeken tijdens de screening (consult 1) klinisch relevant afwijken.

11. Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor geïnhaleerde anticholinergica, sympathicomimetische amines of geïnhaleerde geneesmiddelen en

onderdelen daarvan (inclusief melding van paradoxale bronchospasmen).

12. Patiënten met bekende nauwe-kamerhoek-glaucoom, symptomatische obstructie van de blaashals, acute urineretentie, of patiënten met symptomatische niet-stabiele prostaathypertrofie.

Toelichting: Patiënten met goed-gecontroleerde, stabiele, asymptomatische goedaardige prostaathypertrofie worden niet uitgesloten.

13. Patiënten met een bekende, niet-gecontroleerde voorgeschiedenis van infectie met menselijk immunodeficiëntievirus (HIV) en/of actieve hepatitis.

Toelichting: actieve hepatitis wordt gedefinieerd als toestand van hepatitis met chronische poortontsteking met regionale necrose en fibrose, die zich tot nodulaire postnecrotische cirrose kan ontwikkelen.

14. Voorgeschiedenis van maligniteit van orgaansystemen (waaronder longkanker), behandeld of onbehandeld, gedurende de afgelopen 5 jaar anders dan basale of squameuze huidkanker.

Toelichting: Patiënten worden uitgesloten ongeacht of er al dan niet sprake is van een lokaal recidief of van metastasen.

15. Patiënten met andere ernstige of ongecontroleerde lichamelijke of geestelijke stoornissen.

Toelichting: Naar het oordeel van de onderzoeker kan de dysfunctie voor de patiënt een hoger risico opleveren, kunnen de resultaten van het onderzoek erdoor worden vertroebeld of kan het ervoor zorgen dat de patiënt niet aan de vereisten van het onderzoek kan voldoen of het onderzoek niet kan voltooien.

16. Patiënten met een voorgeschiedenis (binnen 2 jaar voorafgaand aan de screening) van drugs- en/of alcoholmisbruik waardoor naleving van de onderzoeksvereisten naar het oordeel van de onderzoeker in het gedrang kan komen.

17. Patiënten die waarschijnlijk niet coöperatief zijn of die niet kunnen voldoen aan de onderzoeksprocedures.

Toelichting: Patiënten die moeite hebben om de behandeling te volgen, het dagboek bij te houden of op afspraken te verschijnen, of die niet in staat zijn om een DPI- of pMDI-inhalator naar behoren te gebruiken of om spirometriemetingen uit te voeren.

18. Patiënten die binnen 30 dagen (of 6 halfwaardetijden, als dat langer is) voorafgaand aan de screening behandeld zijn met experimentele geneesmiddelen.

19. Patiënten die van plan zijn om bijkomende geneesmiddelen die door dit protocol niet zijn toegestaan te gebruiken of die de vereiste stabilisatieperioden voor niet-toegestane geneesmiddelen niet hebben ondergaan.

20. Alle andere aandoeningen die, naar het oordeel van de onderzoeker, de patiënt ongeschikt kunnen maken voor het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-11-2013
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nog niet vrijgegeven
Generieke naam:	Acidiniumbromide/Formoterolfumaraat
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Seretide
Generieke naam:	Salmeterol-/Fluticasonpropionaat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ventolin
Generieke naam:	salbutamol sulfaat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum:	26-09-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2013-000116-14-NL
CCMO	NL45272.060.13