

EEN MULTINATIONAAL, MULTICENTRISCH, GERANDOMISEERD, OPEN-LABEL, ACTIEF GECONTROLEERD, 26 WEKEN DUREND ONDERZOEK MET 2 ARMEN EN PARALLELE GROEPEN TER BEOORDELING VAN DE NON-INFERIORITEIT VAN EEN VASTE COMBINATIE VAN BECLOMETASONDIPROPIONAAT PLUS FORMOTEROLFUMARAAT PLUS GLYCOPYRRONIUMBROMIDE TOEGEDIEND VIA PMDI (CHF 5993) VERSUS EEN VASTE COMBINATIE VAN FLUTICASONFUROAAT PLUS VILANTEROL TOEGEDIEND VIA DPI (RELVAR*) PLUS TIOTROPIUMBROMIDE (SPIRIVA®) VOOR DE BEHANDELING VAN PATIËNTEN MET CHRONISCHE

Gepubliceerd: 27-01-2015 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primaire doelstellingen Het aantonen van de non-inferioriteit van CHF 5993 pMDI versus een vaste combinatie van fluticasonfuroaat/vilanterol plus tiotropium met betrekking tot de kwaliteit van leven (verandering ten opzichte van baseline in de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41888

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

2403/0014 COPD

Aandoening

- Bronchiale aandoeningen (excl. neoplasmata)

Synoniemen aandoening

COPD, vernauwingen van de luchtwegen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Chiesi Farmaceutici

Overige ondersteuning: Chiesi Farmaceutici S.p.A

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CHF 5993, fase III, LONGZIEKTE

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering ten opzichte van baseline in de totale SGRQ-score in week 26.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire werkzaamheidsvariabele

- SGRQ-respons (verandering ten opzichte van baseline in de totale score ≤ -4) in week 26.

- Verandering ten opzichte van baseline in de totale SGRQ-score tijdens alle

2 - EEN MULTINATIONAAL, MULTICENTRISCH, GERANDOMISEERD, OPEN-LABEL, ACTIEF GECONTROL ...
25-05-2025

andere kliniekbezoeken en in de domeinscores tijdens alle kliniekbezoeken.

- Verandering ten opzichte van baseline in ochtend-FEV1 vóór de dosis, tijdens alle kliniekbezoeken.
- FEV1-respons (verandering ten opzichte van baseline in ochtend-FEV1 $\geq$ 100 ml vóór de dosis), in week 26.
- Verandering ten opzichte van baseline in ochtend-FVC vóór de dosis, tijdens alle kliniekbezoeken.
- Verandering van baseline tot iedere periode tussen bezoeken en de gehele behandelingsperiode in het percentage dagen zonder nachtelijk ontwaken als gevolg van COPD, in de gemiddelde invloed van nachtelijke COPD-symptomen op de slaap en in de gemiddelde invloed van nachtelijke COPD-symptomen op het vermogen van de patiënt om 's morgens op te staan (invloeden dagelijks geëvalueerd op een Likert-schaal met 7 punten en gemiddeld over perioden tussen bezoeken).
- Verandering van baseline tot iedere periode tussen bezoeken en de gehele behandelingsperiode in het percentage dagen zonder inname van noodmedicatie en in het gemiddelde gebruik van noodmedicatie (aantal pufjes/dag), daarbij onderscheid makend tussen de inname overdag, 's nachts en de totale inname.
- CAT-score aan het einde van de behandeling
- Percentage matige en ernstige COPD-exacerbatie gedurende 26 weken behandeling.

Economische gezondheidsvariabelen

- EQ-5D-3L-VAS-score en EQ-5D-3L-index tijdens alle kliniekbezoeken
- 3 - EEN MULTINATIONAAL, MULTICENTRISCH, GERANDOMISEERD, OPEN-LABEL, ACTIEF GECONTROL ...
25-05-2025

- Aantal ziekenhuisopnamen als gevolg van COPD en door andere oorzaken
- Aantal dagen in het ziekenhuis als gevolg van COPD en door andere oorzaken
- Aantal dagen op intensive care als gevolg van COPD en door andere oorzaken
- Aantal bezoeken aan de eerstehulpafdeling als gevolg van COPD en door andere oorzaken
- Aantal ambulanceritten naar het ziekenhuis als gevolg van COPD en door andere oorzaken
- Aantal ongeplande contactmomenten als gevolg van COPD:
 - o huisarts
 - o setting van poliklinische patiënten van een specialist
 - o setting van poliklinische patiënten van een specialist in een ziekenhuis
- Aantal dagen met professionele hulp aan huis als gevolg van COPD
- Aantal dagen met mantelzorgers als gevolg van COPD
- Aantal dagen met zuurstofbehandeling als gevolg van COPD
- Ongeplande diagnostische onderzoeken of onderzoeken met instrumenten uitgevoerd als gevolg van COPD
- Verloren productiviteit als gevolg van COPD (dagen ziekteverzuim van het werk, verwachte pensionering)
- Mortaliteit.

Veiligheidsbeoordelingen

- Ongewenste voorvallen (AE's) en ongewenste geneesmiddelreacties (ADR's).
- Vitale functies (systolische en diastolische bloeddruk, hartfrequentie), vóór

de dosis en 10 min. na de dosis, bij ieder kliniekbezoek

- Parameters op basis van het 12-afleidingen-ecg: hartfrequentie (HR), QTcF, PR en QRS vóór de dosis, aan het einde van de behandeling
- Standaardhematologie en bloedchemie aan het einde van de behandeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronische obstructieve longziekte (COPD) is een groot probleem voor de volksgezondheid overal ter wereld [1].

COPD vormt een belangrijke oorzaak van wereldwijde morbiditeit en mortaliteit, en heeft als ernstige en invaliderende ziekte een aanzienlijke invloed op de economie. COPD legt een zware last op voor patiënten, de gezondheidszorg en de samenleving, en is in 2020 naar verwachting 's werelds op twee na belangrijkste overlijdensoorzaak [2].

Het is een ziekte die wordt gekenmerkt door beperking van de luchtstroom die niet volledig reversibel is. De luchtstroombeperking is gewoonlijk progressief en geassocieerd met een abnormale ontstekingsrespons van de longen op langdurige blootstelling aan schadelijke deeltjes of gassen.

Internationale richtsnoeren [3] adviseren dat de belangrijkste therapeutische doelen, naast de preventie van ziekteprogressie, bestaan uit het verlichten van de symptomen, het verbeteren van de gezondheidstoestand en het voorkomen/behandelen van exacerbaties. Bronchodilatoren zijn de pijlers van de farmacologische behandeling voor chronische obstructieve longziekte (COPD), en worden door internationale richtsnoeren aanbevolen als eerstelijnsbehandeling bij symptomatische patiënten en patiënten die blijf geven van luchtstroombeperking.

Er zijn voor COPD twee hoofdklassen van bronchodilatoren ontwikkeld: β 2-agonisten en muscarineantagonisten. Ze worden in alle huidige richtsnoeren aanbevolen als passende behandeling voor de eerstelijnsonderhoudsbehandeling van COPD. De tweemaal daagse LABA's salmeterol en formoterol kwamen meer dan 15 jaar geleden voor het eerst beschikbaar voor de onderhoudsbehandeling van COPD, terwijl het eenmaal daagse LAMA tiotropium nu 10 jaar verkrijgbaar is en de vaakst voorgeschreven bronchodilatator voor de monotherapeutische onderhoudsbehandeling van COPD is [4]. Inhalatiebronchodilatoren, als monotherapie of in combinatie, blijven de pijlers voor patiënten in alle categorieën [3].

Fluticasonfuroaat/vilanteroltrifenataat (FF/VI) is een nieuwe ICS-/LABA-combinatie die wordt ontwikkeld voor eenmaal daagse (OD) toediening bij COPD [5].

Anticholinergica, langwerkende muscarineantagonisten (LAMA's), langwerkende β 2-agonisten (LABA's) zoals formoterolfumaraat, vertonen aanhoudende en langdurige

effecten, en er is aangetoond dat ze bij patiënten met COPD verbeteringen op lange termijn te bieden in de longfunctie, de kwaliteit van leven en exacerbaties.

Antimuscarinica zijn een goed gevestigde geneesmiddelenklasse, en er is uitgebreide ervaring met het gebruik van glycopyrrolaat per injectie alsook oraal (Robinul®, of generieke equivalenten). De injecteerbare vorm (intraveneus [i.v.] of intramusculair [i.m.] gegeven) wordt voornamelijk gebruikt tijdens preoperatieve anesthesie ter vermindering van speekselklier-, tracheobronchiale en faryngeale afscheidingen. Glycopyrroniumbromide (GB) is een synthetische quaternaire ammoniumverbinding die werkt als een competitieve antagonist van muscarine-acetylcholinereceptoren. Er is aangetoond dat geïnhaled glycopyrronium langdurige bronchodilatatie teweegbrengt bij patiënten met astma, en een effectieve bronchodilatator is bij patiënten met COPD [6, 7]. In GOLD-documenten wordt benadrukt dat voor patiënten die niet onder controle zijn met een monotherapeutische bronchodilatator, combinatietherapie wordt aanbevolen. Bij patiënten met een ernstigere ziekte is toevoeging van een langwerkende muscarineantagonist (LAMA) aan een LABA-/ICS-combinatie een aantrekkelijk alternatief, gezien de verschillende moleculaire werkingsmechanismen van deze geneesmiddelen. Drievoudige therapie met LABA, LAMA en ICS wordt in de klinische praktijk vaak gebruikt. Deze aanpak van behandeling is in verschillende klinische studies onderzocht, en er is aangetoond dat *drievoudige therapie* effectiever is wat betreft verbetering van de longfunctie, beheersing van symptomen en gezondheidstoestand in vergelijking met een monotherapeutische bronchodilatator of ICS/LABA [8, 9, 10, 11].

Chiesi ontwikkelde een vaste dosiscombinatie (FDC) van beclometasondipropionaat (BDP 100 µg/bediening) en formoterolfumaraat (FF 6 µg/bediening), ontwikkeld als een hydrofluoralkaan (HFA) pressurised metered dose inhaler (pMDI) die op de markt is gebracht onder de handelsnaam Foster® en die sinds 2006 in EU-landen en landen buiten de EU is goedgekeurd voor de indicatie astma. De werkzaamheid en veiligheid ervan zijn aangetoond bij patiënten met matige astma, met een groter effect op longfunctie en astmabeheersing ten opzichte van alleen CFC-BDP, en een vergelijkbaar effect als Symbicort en Seretide. Verder is Foster® onlangs ook goedgekeurd voor patiënten met COPD.

Glycopyrroniumbromide (GB) wordt door Chiesi ontwikkeld als een hydrofluoralkaan (HFA) pressurised metered dose inhaler (pMDI) (CHF 5259) met dezelfde samenstelling als Foster®.

Chiesi is nu bezig met de ontwikkeling van een drievoudige vaste dosiscombinatie (FDC), door Foster® te combineren met glycopyrroniumbromide, voor patiënten met COPD die baat zouden kunnen vinden bij combinatietherapie met ICS/LABA en LAMA. Deze drievoudige vaste dosiscombinatie wordt in dit document CHF 5993 genoemd, of beclometasondipropionaat/formoterolfumaraat/glycopyrroniumbromide, of BDP/FF/GB. De onderzoeksopzet zal worden geoptimaliseerd om non-inferioriteit aan te tonen van CHF 5993 pMDI versus een vaste combinatie van fluticasonfuroaat/vilanterol plus tiotropium, met betrekking tot de kwaliteit van leven bij patiënten met zeer ernstige COPD na 26 weken behandeling.

Dit onderzoek is in feite opgezet om het effect van CHF 5993 pMDI op longfunctieparameters, op de gezondheidstoestand van de patiënt en op klinische uitkomstmaten te evalueren, om gegevens te verzamelen om de invloed van de onderzoeksbehandelingen op economische gezondheidsuitkomsten te beoordelen en om de veiligheid en verdraagbaarheid van de onderzoeksbehandelingen te bepalen. Fluticasonfuroaat/vilanteroltrifenataat (FF/VI) wordt ook wel Relvar® genoemd en tiotropiumbromide wordt ook wel tio or tiotropium of Spiriva® genoemd in dit document.

De keuze van Relvar en Spiriva is belangrijk omdat op deze manier het effect van CHF 5993 versus deze vrije combinatie kan worden geëvalueerd, die in de toekomst de nieuwe zorgstandaard zou kunnen worden voor patiënten met ernstige COPD, ook gezien het feit dat beide eenmaal daags worden toegediend. Dit onderzoek zal overeenkomstig de Verklaring van Helsinki (1964 en wijzigingen), huidige goede klinische praktijken en alle andere geldende wet- en regelgeving worden uitgevoerd.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

Het aantonen van de non-inferioriteit van CHF 5993 pMDI versus een vaste combinatie van fluticasonfuroaat/vilanterol plus tiotropium met betrekking tot de kwaliteit van leven (verandering ten opzichte van baseline in de totale St. George's Respiratory Questionnaire [SGRQ]-score na 26 weken behandeling).

Secundaire doelstellingen

Het evalueren van het effect van CHF 5993 pMDI op longfunctieparameters, de gezondheidstoestand van de patiënt en klinische uitkomstmaten.

Het verzamelen van gegevens om de invloed van de onderzoeksbehandelingen op economische gezondheidsuitkomsten te beoordelen.

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van de onderzoeksbehandelingen.

Onderzoekopzet

Dit is een open-label, gerandomiseerd, multinationalaal, multicentrisch, actief gecontroleerd fase IIIb-onderzoek met twee armen en parallelle groepen bij ongeveer 1142 gerandomiseerde patiënten. Er zullen ongeveer 110 centra bij het onderzoek betrokken zijn.

Gedurende het gehele onderzoek zullen in totaal 6 bezoeken aan de kliniek (B0 tot B5) plaatsvinden, volgens het stroomdiagram van het onderzoek.

- Er zal een bezoek vóór het screeningsbezoek (B0) plaatsvinden om het onderzoek volledig uit te leggen aan potentiële patiënten; om van de patiënt de schriftelijk geïnformeerde toestemming te verkrijgen; en om de patiënt te instrueren over de procedures van het screeningsbezoek (zoals beperkingen ten aanzien van medicaties en voorwaarden voor het nuchter zijn).

- Een screeningsbezoek (B1) dat niet later dan 7 dagen na B0 plaatsvindt, zal

helpen vaststellen of de patiënt geschikt is voor opname in het onderzoek (dit omvat routinehematologie en bloedchemie, medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, een drievoudig 12-afleidingen-ecg, spirometrische parameters na salbutamol, vitale functies en oefening in het gebruik van inhalatoren). Dit bezoek zal worden gevolgd door een 2 weken durende open-label inlooperperiode waarin patiënten tiotropium 18 µg per dag plus salbutamol pMDI of terbutaline DPI als noodmedicatie krijgen, indien nodig.

- Na de randomisatie (B2) zullen patiënten na 4, 12 en 26 weken behandeling (B3 tot B5) in de kliniek/het ziekenhuis worden beoordeeld.

- De onderzoeker zal 1 week na het laatste bezoek of na het bezoek voor vroegtijdige beëindiging bellen voor opvolging met betrekking tot de veiligheid. Tijdens dit gesprek zal hij/zij de status van nog niet verdwenen bijwerkingen (AE's) controleren en nieuwe AE's noteren die na het laatste bezoek zijn opgetreden, alsook het gebruik van de daarmee verband houdende bijkomende medicaties nagaan.

Gedurende de inlooperperiode en de periode van gerandomiseerde behandeling vullen de patiënten tijdens alle kliniekbezoeken, te beginnen bij B2, de SGRQ in en noteren ze dagelijks in het eDiary hoe vaak ze 's nachts wakker worden, hoe vaak ze noodmedicatie gebruiken en of ze zich houden aan de onderzoeksmedicatie. AE's/SAE's en COPD-exacerbaties zullen tijdens het gehele onderzoek worden gemonitord.

Het einde van het onderzoek wordt gedefinieerd als het laatste bezoek (opvolgingsgesprek) van de laatste proefpersoon in het onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Een 2 weken durende, open-label inlooperperiode met tiotropium, gevolgd door een 26 weken durende, open-label, gerandomiseerde behandelingsperiode. Dosis/route/regime van het testproduct CHF 5993 pMDI: Vaste combinatie van beclometasondipropionaat 100 µg plus formoterolfumaraat 6 µg plus glycopyrroniumbromide 12,5 µg (BDP/FF/GB), toegediend via pressurised metered dose inhaler (pMDI). Dosisregime: BDP/FF/GB, 100/6/12,5 µg per inhalatie, 2 inhalaties b.i.d. (totale dagelijkse dosis: 400/24/50 µg). Toediening: pressurised metered dose inhaler (pMDI). Dosis/route/regime van het referentieproduct Relvar® + Spiriva®: Vaste combinatie van fluticasonfuroaat 100 µg/eenheidsdosis plus vilanterol 25 µg/eenheidsdosis, toegediend eenmaal daags met gebruikmaking van Elipta®, een drogepoederinhalator (DPI) + tiotropiumbromide 18 µg inhalatiepoeder, harde capsule, één capsule eenmaal daags. Dosisregime: fluticasonfuroaat/vilanterol, 100/25 µg per inhalatie, 1 inhalatie o.d. + tiotropiumbromide 18 µg per capsule, één capsule o.d. (totale dagelijkse dosis: 92/22 µg + 18 µg). Toediening: ELLIPTA® (DPI) + HandiHaler® inhalator.

Inschatting van belasting en risico

Chronische obstructieve longziekte (COPD) is een ernstige en invalidiserende ziekte die overal ter wereld een groot probleem voor de volksgezondheid vormt. De doelen van COPD-behandeling zijn het verlichten van de symptomen, het verbeteren van zowel de gezondheidstoestand als de inspanningstolerantie en het

verminderen van het toekomstige risico op exacerbaties. Er zijn voor COPD twee hoofdklassen van bronchodilatoren ontwikkeld: β 2-agonisten en muscarineantagonisten. Ze worden in alle huidige richtsnoeren aanbevolen [1] als een geschikte behandeling voor de eerstelijns onderhoudsbehandeling van COPD. In GOLD-richtsnoeren [2] wordt benadrukt dat voor patiënten die niet onder controle zijn met een monotherapeutische bronchodilatator, combinatietherapie wordt aanbevolen: Behandeling met een vaste LABA-/ICS-combinatie verbetert de longfunctie en symptomen, verlaagt de incidentie van COPD-exacerbaties en verbetert de gezondheidstoestand [3][4][5][6].

Bij patiënten met een ernstigere ziekte is toevoeging van een langwerkende muscarineantagonist (LAMA) aan een LABA-/ICS-combinatie een aantrekkelijk alternatief, gezien de verschillende moleculaire werkingsmechanismen van deze geneesmiddelen.

Deze behandelingsaanpak is in verschillende klinische studies onderzocht, en er is aangetoond dat *drievoudige therapie* effectiever is met betrekking tot verbetering van de longfunctie, beheersing van symptomen en gezondheidstoestand, in vergelijking met een monotherapeutische bronchodilatator of ICS/LABA [7][8][9].

Naast de drie parallelle werkingsmechanismen vormt het vermogen om de therapietrouw te verhogen door gebruik te maken van één enkele inhalator een bijkomende reden voor drievoudige combinatietherapie. Tot dusver is er echter nog geen drievoudig inhalatortoestel ontwikkeld. Chiesi Farmaceutici S.p.A. (Parma, Italië) is bezig met de ontwikkeling van CHF 5993 pMDI, met gebruikmaking van de beschikbare vaste combinatie van BDP/FF (Foster®, 100/6) als het ICS-/LABA-platform waaraan glycopyrroniumbromide, een geneesmiddel dat al is goedgekeurd voor de behandeling van COPD via inhalatie (Tovanor® Breezhaler®, goedgekeurd in september 2012), wordt toegevoegd.

Het Tristar-onderzoek is opgezet om het effect van CHF 5993 pMDI, in vergelijking met een soortgelijke, goedgekeurde referentiebehandeling (fluticason/vilanterol + tiotropium), op longfunctieparameters, op de gezondheidstoestand van de patiënt en op klinische uitkomstmaten te evalueren; om gegevens te verzamelen ter beoordeling van de invloed van de onderzoeksbehandelingen op economische gezondheidsuitkomsten; en om de veiligheid en verdraagbaarheid van de onderzoeksbehandelingen vast te stellen. Wanneer het therapeutische vermogen van een verbinding wordt geëvalueerd, en van β 2-agonisten in het bijzonder, in de COPD-setting, wordt het steeds belangrijker geacht om, naast de FEV1-bepaling, een reeks uitkomstmaten te evalueren. Dit omvat de verlichting van klinische symptomen, de verhoging van de inspanningstolerantie en performancestatus, de verbetering van de kwaliteit van leven, het percentage exacerbaties en mogelijk de remming van ziekteprogressie op lange termijn [10]. Met het primaire eindpunt, verandering in de totale SGRQ-score, kan de algemene gezondheidstoestand van de patiënt worden bepaald.

Ongeveer 850 mannelijke en vrouwelijke patiënten zullen voor het onderzoek worden gerandomiseerd. De doelpopulatie van patiënten - patiënten met ernstige en zeer ernstige luchtstroomobstructie door COPD volgens GOLD 2014-criteria -

kan mogelijk baat vinden bij de voorgestelde behandeling. De associatie van drie componenten met verschillende werkingsmechanismen kan gunstig zijn voor deze moeilijk te behandelen patiënten, en het uiteindelijke doel van COPD-behandeling is het minimaliseren van de symptomen, het verbeteren van de gezondheidstoestand en de inspanningstolerantie, en het voorkomen van het toekomstige risico op exacerbaties.

Vrouwen die zwanger kunnen worden zullen in het onderzoek worden opgenomen, op voorwaarde dat ze één of meer betrouwbare anticonceptiemethoden gebruiken. Bovendien zullen gedurende het gehele onderzoek als voorzorgsmaatregel zwangerschapstests worden uitgevoerd (een test op serum tijdens de screening en het laatste onderzoeksbezoek en een test op urine voor de andere bezoeken). In geval van zwangerschap zal de patiënt onmiddellijk uit het onderzoek worden teruggetrokken en zal ze op gepaste wijze worden gevolgd totdat het resultaat van de zwangerschap bekend is.

Tijdens de onderzoeken naar voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteit (paragraaf 4.3.5 van IB ref. CCD-IB-0018), werd er geen significant verschil in het veiligheidsprofiel gezien, vergeleken met het profiel van de componenten afzonderlijk. Er werden geen zorgen geuit met betrekking tot spermatogenese of mannelijke vruchtbaarheid die zouden kunnen worden aangetast door een of meer van de componenten van CHF 5993, en ook werden er geen significante AE's bij zwangere ratten en konijnen waargenomen, behalve een buitensporige farmacologische activiteit bij hogere doses. Daarom wordt het voldoende en veilig geacht, daarbij ook rekening houdend met het feit dat de componenten al jarenlang worden gebruikt, om het gebruik van anticonceptie alleen aan te bevelen voor deelnemende vrouwen en niet voor deelnemende mannen en hun vrouwelijke partners.

Niet-klinische en klinische onderzoeken met de drievoudige vaste of vrije pMDI-combinatie van BDP, FF en GB ondersteunen de veiligheid en verwachte werkzaamheid van hun toediening bij deze populatie bij deze dosis. Alle drie de middelen van de drievoudige combinatie zijn onderzocht bij mensen, afzonderlijk of in combinatie, met hogere doses dan die welke zullen worden toegediend, en vertoonden een goede veiligheid en verdraagbaarheid. Alle waargenomen AE's werden verwacht bij deze geneesmiddelenklasse, en er leken geen problemen met de cardiovasculaire veiligheid te zijn.

De referentieproducten tiotropium en fluticason/vilanterol zijn goedgekeurd voor de behandeling van COPD. Er is aangetoond is dat ze werkzaam zijn, en ze zijn in overeenstemming met goedgekeurde standaardbehandelingen voor dit soort patiënten [11]. De doses BDP, formoterol en glycopyrronium in CHF 5993 (400/24/50 µg), fluticason/vilanterol (100/25 µg) en tiotropium (18 µg) worden routinematig afzonderlijk of in combinatie toegediend, en hebben afzonderlijk een goede werkzaamheid en veiligheid laten zien.

Patiënten zullen tijdens het gehele onderzoek nauwlettend worden gemonitord en door de onderzoeker worden geëvalueerd.

Samengevat geeft de verwachte therapeutische waarde, in combinatie met het veiligheidsprofiel dat op basis van eerdere onderzoeken werd gezien, een acceptabel globaal resultaat van de risico-batenbeoordeling voor het

voorgestelde onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Chiesi Farmaceutici

Via Palermo 26/A
Parma 43122
IT

Wetenschappelijk

Chiesi Farmaceutici

Via Palermo 26/A
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)

Patiënten moeten voldoen aan alle volgende inclusiecriteria om in aanmerking te komen voor inschrijving in het onderzoek:

1. Mannelijke en vrouwelijke volwassenen ≥ 40 jaar bij wie voorafgaand aan onderzoeksgelateerde procedures een schriftelijk geïnformeerde toestemming is

11 - EEN MULTINATIONAAL, MULTICENTRISCH, GERANDOMISEERD, OPEN-LABEL, ACTIEF GECONTROLEERD ...

25-05-2025

verkregen.

2. Patiënten bij wie ten minste 12 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek COPD werd vastgesteld (volgens in 2014 bijgewerkt GOLD-document).

3. Huidige rokers of ex-rokers die ten minste 6 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek zijn gestopt met roken, met een rookgeschiedenis van ten minste 10 pakjaren [pakjaren = aantal sigaretten per dag x aantal jaar]/20].

4. Een post-bronchodilatator-FEV1 < 50% van de voorspelde normale waarde en een post-bronchodilatator-FEV1/FVC < 0,7 minstens 10-15 min. na 4 pufjes (4 x 100 µg) salbutamol pMDI.

Als bij de screening niet wordt voldaan aan dit criterium, kan de test voorafgaand aan de randomisatie eenmaal worden herhaald.

5. Een gedocumenteerde voorgeschiedenis van ten minste één exacerbatie in de 12 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek.

COPD-exacerbatie zal als volgt worden gedefinieerd:

Een aanhoudende verslechtering van de conditie van de patiënt (dyspneu, hoesten en/of sputumproductie/purulentie) ten opzichte van de stabiele toestand, die meer is dan de normale dagelijkse variaties, acuut begint en een verandering in de standaardmedicatie van de patiënt met de onderliggende COPD nodig maakt, waaronder voorschriften voor systemische corticosteroïden en/of antibiotica, of een noodzakelijke ziekenhuisopname Ook gedocumenteerde bezoeken aan de afdeling spoedeisende hulp als gevolg van COPD-exacerbatie worden acceptabel geacht voor het voldoen aan dit criterium.

6. Patiënten die gedurende ten minste 2 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek onder tweevoudige behandeling zijn met:

a. de combinatie (vast of vrij) van inhalatiecorticosteroïden/langwerkende β2-agonist, zonder standaardgebruik van een kortwerkende muscarineantagonist (standaardgebruik betekent ten minste 2 pufjes viermaal daags) of

b. de vrije combinatie van inhalatiecorticosteroïden/langwerkende muscarineantagonist, zonder standaardgebruik van een kortwerkende β2-agonist (standaardgebruik betekent ten minste 2 pufjes viermaal daags) of

c. langwerkende inhalatie-β2-agonist en langwerkende inhalatiemuscarineantagonist of patiënten die gedurende ten minste 2 maanden voorafgaand aan de screening onder monotherapeutische behandeling zijn met een langwerkende muscarineantagonist.

7. Patiënten die bij de screening symptomatisch zijn met een CAT-score ≥ 10.

8. Een bereidwillige houding en het vermogen om de inhalatoren op de juiste manier te gebruiken.

9. Een bereidwillige houding en het vermogen om het eDiary dagelijks op de juiste manier te gebruiken.

Tijdens het screeningsbezoek (B1) zullen alle inclusiecriteria worden gecontroleerd.

Tijdens het randomisatiebezoek (B2) zullen criteria 8 en 9 opnieuw worden gecontroleerd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Wanneer er sprake is van een of meer van het volgende wordt een patiënt uitgesloten van deelname aan het onderzoek:

1. Zwangere of borstvoeding gevende vrouwen en alle vrouwen die fysiologisch gezien zwanger kunnen worden, TENZIJ ze bereid zijn om een of meer van de volgende betrouwbare anticonceptiemethoden te gebruiken:

- a. Een ingebracht spiraaltje of intra-uterien systeem.
- b. Hormonale anticonceptie (implantaat, pleister, oraal, geïnjecteerd).
- c. Barrièremethoden voor anticonceptie: condoom of occlusief kapje (pessarium of baarmoederhalskapje) met zaaddodend(e) schuim/gel/film/crème/zetpil.
- d. Sterilisatie van de man (met de van toepassing zijnde documentatie van de afwezigheid van sperma in het ejaculaat na de vasectomie).

Betrouwbare anticonceptie moet tijdens het gehele onderzoek tot het laatste onderzoeksbezoek worden gehandhaafd.

Volledige onthouding is alleen dan acceptabel als dit in overeenstemming is met de voorkeur en de gebruikelijke levensstijl van de patiënt.

Zwangerschapstests zullen in de loop van het onderzoek worden uitgevoerd bij alle vrouwen die zwanger kunnen worden: een zwangerschapstest op serum zal tijdens de screening en aan het einde van de behandeling worden uitgevoerd, een zwangerschapstest op urine zal worden uitgevoerd tijdens alle bezoeken aan de kliniek, behalve het laatste.

Alle postmenopauzale vrouwen (fysiologische menopauze gedefinieerd als *12 opeenvolgende maanden van amenorroe*) of vrouwen die permanent gesteriliseerd zijn (bv. tubaocclusie, hysterectomie of bilaterale salpingectomie), kunnen in het onderzoek worden ingeschreven.

2. Patiënten met een huidige klinische diagnose van astma bij wie, naar het oordeel van de arts, behandeling met inhalatiecorticosteroïden of orale corticosteroïden nodig is.

3. Patiënten die de volgende geneesmiddelen moeten krijgen:

- a. Een langer dan 3 dagen durende kuur met systemische steroïden voor COPD-exacerbatie in de 4 weken voorafgaand aan de screening.
- b. Een langer dan 7 dagen durende kuur met antibiotica voor COPD-exacerbatie in de 4 weken voorafgaand aan de screening.
- c. PDE4-remmers in de 4 weken voorafgaand aan de screening.
- d. Antibiotica voor een infectie van de lagere luchtwegen (bv. pneumonie) in de 4 weken voorafgaand aan de screening.

4. COPD-exacerbatie waarvoor tijdens de inlooperperiode systemische corticosteroïden en/of antibiotica op voorschrift, of ziekenhuisopname nodig is.

5. Patiënten die in de maand voorafgaand aan het screeningsbezoek of tijdens de inlooperperiode zijn behandeld met niet-cardioselectieve β -blokkers. Deze patiënten kunnen worden toegelaten tot het onderzoek na staking van het gebruik van de niet-selectieve β -blokkers en/of inname van cardioselectieve β -blokkers gedurende ten minste 10 dagen vóór de randomisatie.

6. Patiënten die zijn behandeld met langwerkende antihistaminica, tenzij deze minstens 2 maanden vóór de screening onder een stabiel regime werden gebruikt en tijdens het onderzoek constant worden gehouden, of indien ze p.r.n. worden gebruikt.

7. Patiënten die langdurige (minstens 12 uur per dag) zuurstofbehandeling nodig hebben voor chronische hypoxemie.

8. Bekende ademhalingsaandoeningen anders dan COPD die naar het oordeel van de onderzoeker invloed kunnen hebben op de werkzaamheid van het onderzoeksgeneesmiddel.

Dit kan het volgende omvatten, maar is daar niet toe beperkt: *1-antitrypsinedeficiëntie, actieve tuberculose, longkanker, bronchiëctasie, sarcoïdose, longfibrose, pulmonale

hypertensie en interstitiële longziekte.

9. Patiënten die een klinisch significante cardiovasculaire aandoening hebben, zoals, maar niet beperkt tot, instabiele ischemische hartziekte, linkerventrikelfalen NYHA-klasse III/IV, acute ischemische hartziekte in het jaar voorafgaand aan de onderzoeksscreening, voorgeschiedenis van aanhoudende hartritmestoornissen, of aanhoudende en niet-aanhoudende hartritmestoornissen vastgesteld in de afgelopen 6 maanden (aanhoudend betekent meer dan 30 seconden durend en/of alleen eindigend met externe maatregelen, en/of leidend tot hemodynamische collaps; niet-aanhoudend betekent > 3 slagen < 30 seconden, en/of spontaan eindigend, en/of asymptomatisch), blokkades van impulsgeleiding van hoge graad, patiënten met een implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD).

10. Patiënten met atriumfibrillatie (AF):

a. Paroxysmale atriumfibrillatie

b. Persistent: AF-episode die ofwel langer dan 7 dagen duurt, ofwel moet worden beëindigd door middel van cardioversie met geneesmiddelen of een gelijkstroomstoot (elektrocardioversie), binnen 6 maanden vóór de screening.

c. Langdurig persistent, als gedefinieerd aan de hand van continue atriumfibrillatie die minder dan 6 maanden geleden is gediagnosticeerd, met of zonder een ritmecontrolestrategie.

d. Permanent: gedurende ten minste 6 maanden met een ventrikelfrequentie in rust ≥ 100 /min, onder controle gebracht met een frequentiecontrolestrategie (d.w.z. selectieve β -blokker, calciumkanaalblokker, plaatsing van een pacemaker, digoxine of ablatietherapie).

11. Een abnormaal en klinisch significant 12-afleidingen-ecg dat naar het oordeel van de onderzoeker invloed kan hebben op de veiligheid van de patiënt.

Patiënten voor wie het elektrocardiogram (12-afleidingen-ecg) bij het screeningsbezoek QTcF >450 ms (voor mannen) of QTcF >470 ms (voor vrouwen) aangeeft, komen niet in aanmerking (niet van toepassing op patiënten met een pacemaker).

12. Medische diagnose van nauwehoekglaucoom, prostaathypertrofie of blaashalsobstructie die naar de mening van de onderzoeker het gebruik van anticholinergica zou verhinderen.

13. Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor anticholinergica, β_2 -agonisten, corticosteroïden of een van de hulpstoffen die aanwezig zijn in een van de in het onderzoek gebruikte samenstellingen, wat naar het oordeel van de onderzoeker aanleiding kan geven tot contra-indicaties of invloed kan hebben op de werkzaamheid van het onderzoeksgeneesmiddel.

14. Klinisch significante afwijkingen van laboratoriumresultaten die wijzen op een significante of instabiele bijkomende ziekte die naar het oordeel van de onderzoeker invloed kan hebben op de werkzaamheid of veiligheid van het onderzoeksgeneesmiddel.

15. Patiënten met hypokaliëmie (serumkaliumwaarden <3,5 mEq/l (of 3,5 mmol/l)) of ongecontroleerde hyperkaliëmie naar het oordeel van de onderzoeker.

16. Instabiele gelijktijdige ziekte: bv. ongecontroleerde hyperthyreoïdie, ongecontroleerde diabetes mellitus of andere endocriene ziekte; significante leverinsufficiëntie; significante nierinsufficiëntie; ongecontroleerde maag-darmaandoening (bv. actieve maagzweer); ongecontroleerde neurologische ziekte; ongecontroleerde hematologische ziekte; ongecontroleerde auto-immuunaandoeningen, of een andere ziekte die naar het oordeel van de onderzoeker invloed kan hebben op de werkzaamheid of veiligheid van het onderzoeksgeneesmiddel.

17. Patiënten met een voorgeschiedenis van maligniteit die waarschijnlijk zal resulteren in significante invaliditeit, of waarvoor binnen de volgende zes maanden (na B1) waarschijnlijk

een significante medische of chirurgische ingreep nodig is, of met een maligniteit waarvoor ze momenteel bestralingstherapie of chemotherapie ondergaan.

18. Voorgeschiedenis van alcohol- en/of drugsmisbruik binnen de 12 maanden vóór het screeningsbezoek.

19. Deelname aan een ander klinisch onderzoek waarbij het onderzochte geneesmiddel minder dan 8 weken vóór het screeningsbezoek werd ontvangen.

Tijdens het screeningsbezoek (B1) zullen alle exclusiecriteria worden gecontroleerd, behalve criterium 4, dat tijdens B2 zal worden gecontroleerd.

Tijdens het randomisatiebezoek (B2) zullen criteria 4, 5 en 6 opnieuw worden gecontroleerd.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-12-2015
Aantal proefpersonen:	84
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	CHF 5993 pMDI
Generieke naam:	CHF 5993 pMDI
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Relvar Ellipta®
Generieke naam:	FLUTICASONE FUROATE, VILANTEROL TRIFENATATE

Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	SPIRIVA®
Generieke naam:	TIOTROPIUM BROMIDE
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2016
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2014-001487-35-NL
CCMO	NL51921.056.14