

Een 26 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter onderzoek met parallelle groepen ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van QVA149 (110/50 *g q.d.) vs. tiotropium (18 µg q.d.) + salmeterol/fluticasonpropionaat FDC (50/500 µg b.i.d.) bij patiënten met matige tot ernstige COPD.

Gepubliceerd: 18-08-2015 Laatst bijgewerkt: 20-04-2024

Dit onderzoek heeft tot doel te bepalen of de werkzaamheid en veiligheid van QVA149 (110/50 µg q.d.) en tripeltherapie met tiotropium (18 µg q.d.) + salmeterol/fluticasonpropionaat FDC (50/500 µg b.i.d.) vergelijkbaar zijn bij patiënten met matige...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Luchtweginfecties
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43821

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NOV741

Aandoening

- Luchtweginfecties

Synoniemen aandoening

COPD, vernauwing van de luchtwegen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: TFS Trial Form Support BV

Overige ondersteuning: Novartis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: COPD, dubbele bronchodilatatie, QVA149, tripeltherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Aantonen van de non-inferioriteit van QVA149 (110/50 µg q.d.) m.b.t. de FEV1-dalwaarde vs. tiotropium (18 µg q.d.) + salmeterol/fluticasonpropionaat FDC (50/500 µg b.i.d.) na 26 weken behandeling bij patiënten met matige tot ernstige COPD.

Secundaire uitkomstmaten

- * Beoordelen van het effect van QVA149 (110/50 µg q.d.) in vergelijking met tiotropium (18 µg q.d.) + salmeterol/fluticasonpropionaat FDC (50/500 µg b.i.d.) gedurende 26 weken behandeling wat betreft:
 - * Aantal matige of ernstige COPD-exacerbaties.
 - * Aantal matige of ernstige COPD-exacerbaties waarvoor het volgende nodig was:
 - * Systemische glucocorticosteroïden en antibiotica tijdens de behandelperiode (alleen matige exacerbaties).
 - * Ziekenhuisopnamen tijdens de behandelperiode en heropnamen in het ziekenhuis binnen 30 dagen tijdens de behandelperiode (alleen ernstige exacerbaties).

- * Beoordelen van het effect van QVA149 (110/50 µg q.d.) in vergelijking met tiotropium (18 µg q.d.) + salmeterol/fluticasonpropionaat FDC (50/500 µg b.i.d.) m.b.t.:
- * FEV1-dalwaarde en FVC gedurende 26 weken behandeling.
- * Totale score van de St. George*s Respiratory Questionnaire (SGRQ-C) na 12 en 26 weken behandeling
- * Totale score van de Transitional Dyspnea Index (TDI) na 12 en 26 weken behandeling
- * Gemiddeld gebruik van noodmedicatie (aantal pufjes per dag) en het percentage dagen zonder noodmedicatie gedurende de behandelperiode van 26 weken.
- * Beoordelen van de veiligheid (met name m.b.t. ecg, laboratoriumtesten, lichaamsfuncties en bijwerkingen) en verdraagbaarheid (staking als gevolg van bijwerkingen) van QVA149 (110/50 µg q.d.) vs. tiotropium (18 µg q.d.) + salmeterol/fluticasonpropionaat FDC (50/500 µg b.i.d.) gedurende de behandeling van 26 weken.
- * Beoordelen van de veiligheid van QVA149 (110/50 µg q.d.) vs. tiotropium (18 µg q.d.) + salmeterol/fluticasonpropionaat FDC (50/500 µg b.i.d.) m.b.t. de functie van de HPA-as, bepaald aan de hand van het 24-uurs gemiddelde urine-cortisol in een subgroep van patiënten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronische obstructieve longziekte (COPD), een veel voorkomende vermijdbare en behandelbare aandoening, wordt gekenmerkt door een persisterende

luchtwegobstructie die doorgaans progressief is en gepaard gaat met een uitgebreide chronische ontstekingsreactie in de luchtwegen en de longen op schadelijke deeltjes of gassen. In de huidige behandelrichtlijnen voor COPD wordt aanbevolen voor alle maten van ernst bronchodilatoren te gebruiken, op basis van behoefte of op regelmatige basis (GOLD 2014). Behandeling met langwerkende inhalatiebronchodilatoren zoals β_2 -agonisten (LABA's, zoals formoterol, salmeterol en indacaterol) en muscarinereceptorantagonisten (LAMA's, zoals tiotropium en glycopyrroniumbromide) zijn gevestigde en vaak gebruikte behandelopties voor COPD (GOLD 2014).

Uit gepubliceerde onderzoeken (Mak et al 1990; Carstairs et al 1985; Ikeda et al 2012) is gebleken dat de werkingsmechanismen van langwerkende bronchodilatoren zoals LABA's en LAMA's complementair zijn vanwege de differentiële dichtheid van β_2 -adrenoceptoren en M3-receptoren in de centrale luchtwegen versus de kleinere luchtwegen. LABA's zouden dus effectiever de kleine luchtwegen moeten ontspannen en LAMA's de grote luchtwegen. Er is bovendien klinisch bewijs dat erop wijst dat een combinatie van bronchodilatoren uit deze twee farmacologische klassen resulteert in significant grotere verbeteringen in longfunctie (FEV1) in vergelijking met de afzonderlijke bestanddelen alleen (Cazzola en Molimard 2010, Wang et al 2011). Uit onderzoek tot op heden zijn ook andere betekenisvolle uitkomsten naar voren gekomen, zoals verbetering van inspiratoire capaciteit, vermindering van dyspneu, verbeterde symptoomscores en verminderd gebruik van noodmedicatie in vergelijking met de afzonderlijke geneesmiddelen als op zichzelfstaand middel (Van der Molen en Cazzola 2012).

QVA149 is een vaste combinatie van een langwerkende β_2 -agonist (indacaterolmaleaat * QAB149) en een langwerkende muscarinereceptorantagonist (glycopyrroniumbromide * NVA237). Dit combinatiemiddel wordt toegediend met de droogpoederinhalator voor enkelvoudige doses van Novartis.

QVA149 werd onderzocht in een uitgebreid fase III-ontwikkelingsprogramma waarbij meer dan 11.000 COPD-patiënten in meer dan 40 landen waren betrokken. Gegevens uit dit fase III-ontwikkelingsprogramma met QVA149 hebben aangetoond dat er sprake is van verbetering van de longfunctie, kwaliteit van leven, vermindering van COPD-symptomen en verminderd gebruik van kortwerkende β_2 -agonisten (SABA's) met een vergelijkbaar veiligheidsprofiel als dat van placebo (Vogelmeier et al 2013, Bateman et al 2013).

In vergelijking met de huidige standaardzorgbehandelingen zoals fluticason/salmeterol of OL tiotropium lieten fase III-onderzoeken met QVA149 significante verbeteringen zien wat betreft longfunctie, dyspneu, symptomen, kwaliteit van leven en aantal dagen zonder kortwerkende β_2 -agonisten (Vogelmeier et al 2013, Bateman et al 2013). Meer informatie is te vinden in de onderzoekersbrochure van QVA149.

Deze vergelijkingsonderzoeken zijn uitgevoerd in COPD-populaties met een

vergelijkbaar stadium en klinische kenmerken tussen de behandelarmen.

Op grond van de kracht en waarde van combinatietherapieën is de klinische praktijk om *tripeltherapie* te gebruiken voor COPD-behandeling in de afgelopen jaren populair geworden. Deze benadering bestaat doorgaans uit een combinatie van een vaste-dosiscombinatie van een LABA en een ICS zoals salmeterol/fluticasonpropionaat (SFC) met een anticholinergicum/muscarinereceptorantagonist (d.w.z. langwerkend tiotropiumbromide of kortwerkend ipratropiumbromide). De motivering om deze verbindingen samen te gebruiken is dat ze verschillende moleculaire werkingsmechanismen hebben en een combinatie ervan dus maximale klinische voordelen kan betekenen voor patiënten die aan deze invaliderende ziekte lijden (Salama et al 2011).

Volgens GOLD 2014, richtlijnen voor COPD, wordt langdurige behandeling met inhalatiecorticosteroiden aanbevolen voor patiënten met ernstige en zeer ernstige COPD en frequente exacerbaties die niet adequaat kunnen worden behandeld met langwerkende bronchodilatoren (bewijs A). In deze richtlijnen wordt ook benadrukt dat langdurige behandeling met inhalatiecorticosteroiden niet buiten de indicaties mag worden voorgeschreven vanwege het risico op pneumonie en de mogelijkheid van een verhoogd risico op fracturen na langdurige blootstelling. QVA149 eenmaal daags gaf klinisch relevante verbeteringen van de longfunctie in vergelijking met SFC tweemaal daags met significante symptomatische voordelen bij patiënten met matige tot ernstige COPD en geen voorgeschiedenis van exacerbatie in het afgelopen jaar. (Vogelmeier et al 2013). Dit onderzoek bevestigde de superioriteit van dubbele bronchodilatatie ten opzichte van een vaste-dosiscombinatie (FDC) van ICS/LABA in deze populatie.

In de huidige GOLD-richtlijnen (GOLD 2014) wordt aanbevolen tripeltherapie te gebruiken als alternatieve eerstelijnskeus voor de onderhoudsbehandeling van alleen groep D-patiënten. Hoewel de huidige richtlijnen aanraden LABA's en/of muscarinereceptorantagonisten en ICS's slechts bij een klein aantal patiënten te gebruiken, wordt deze tripeltherapie (waarbij een combinatie-inhalator in combinatie met een andere enkelvoudige inhalator wordt voorgeschreven) in de klinische praktijk meer ingezet dan aanbevolen (Jones 2009, Salama et al 2011). Uit onderzoek dat werd uitgevoerd op eerstelijnslocaties in de VS is gebleken dat 20% van de patiënten met COPD stadium 1 en 39% van de patiënten met COPD stadium 2 momenteel ICS's gebruikt (Small et al 2012). Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van tripeltherapie voor COPD zelfs algemeen voorkomt in de eerstelijnszorg waar patiënten voornamelijk een lichte vorm van de ziekte en incidenteel bronchitis hebben (Gaebel et al 2011).

Er is onvoldoende bewijs om te bepalen of tripeltherapie superieur is ten opzichte van dubbele bronchodilatatie bij patiënten zonder een voorgeschiedenis van frequente exacerbaties (Gaebel et al 2011). Het is ook onduidelijk of deze patiënten even effectief kunnen worden behandeld met dubbele bronchodilatatie als met drievoudige, met minder kosten en meer gemak voor de patiënt.

Er is nog geen onderzoek gedaan naar het effect van QVA149 vs. tripeltherapie met LABA/ICS FDC+LAMA.

Doel van het onderzoek

Dit onderzoek heeft tot doel te bepalen of de werkzaamheid en veiligheid van QVA149 (110/50 µg q.d.) en tripeltherapie met tiotropium (18 µg q.d.) + salmeterol/fluticasonpropionaat FDC (50/500 µg b.i.d.) vergelijkbaar zijn bij patiënten met matige tot ernstige COPD zonder een voorgeschiedenis van frequente exacerbaties.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, tripeldummy onderzoek met parallelle groepen ter beoordeling van de werkzaamheid van de twee actieve behandelarmen van QVA149 (110/50 µg q.d.) en tiotropium (18 µg q.d.) + salmeterol/fluticasonpropionaat FDC (50/500 b.i.d.) bij patiënten met matige tot ernstige COPD.

Onderzoeksproduct en/of interventie

QVA149 110/50 µg capsules q.d. voor inhalatie, geleverd in blisterverpakking, toegediend via de droogpoederinhalator voor enkelvoudige doses van Novartis.
Salmeterol/fluticasonpropionaat FDC 50/500 µg droog inhalatiepoeder toegediend via de Accuhaler[>]. Tiotropium 18 µg capsules q.d. voor inhalatie, geleverd als commercieel verkrijgbare blisterverpakkingen, toegediend via de HandiHaler[®].

Inschatting van belasting en risico

Het risico voor patiënten in deze studie zal worden geminimaliseerd door naleving van alle van de in aanmerking te komende criteria en door nauwe klinische controle. Het veranderen van de huidige COPD medicatie tijdens de run-in periode en het omschakelen van de ene triple behandeling naar een ander (als de huidige drievoudige combinatie is anders dan studie drievoudige combinatie), of randomiseren van de patiënten tijdens de studie de behandeling, hetzij op dezelfde triple behandeling als in run-in van QVA149 is niet waarschijnlijk om elk risico van "onder behandeling" vormen. Daarom moeten alle patiënten krijgen voldoende COPD behandeling in beide armen, samen met de juiste medicatie. Het verstrekken van de patiënten met een rescue medicatie (kortwerkende beta-agonist, SABA) en actieve behandeling tijdens de screening, run-in periode en gedurende het onderzoek vermindert elk

risico. Het herhaaldelijk meten van de longfunctie tijdens de studie kan leiden tot hoesten, kortademigheid, duizeligheid of uitputting. De evaluaties zijn zeldzaam en een deel van de reguliere medische beoordelingen van deze patiëntenpopulatie. Het risico van bijwerkingen van de studiemedicatie zijn bekend van QVA149, QAB149 en NVA237. De meest frequent gemelde bijwerkingen gezien QVA149-to-date zijn; nasofaryngitis, bovenste luchtwegen, hoest en hoofdpijn. Zie QVA149 Investigator's Brochure en QAB149 en NVA237 zie QAB149 en NVA237 delen van Brochure van de QVA149 Investigator's.

Het risico van bijwerkingen voor de actieve vergelijkende salmeterol / fluticason 50/500 ug tweemaal daags) zijn die ook bekend zijn voor salmeterol en fluticason, zoals tremor, hoofdpijn, hartkloppingen, longontsteking, bronchitis, hypokaliëmie, nasofaryngitis, irritatie van de keel, sinusitis, spierkrampen, traumatische breuken, heesheid en candidiasis in de mond en keel. (Seretide Accuhaler® 50/500 ug SPC).

De meest voorkomende bijwerkingen voor de andere actieve vergelijkende, Tiotropium (> 5% incidentie in de 1-jaar placebogecontroleerde studies) zijn infecties van de bovenste luchtwegen, droge mond, sinusitis, faryngitis, niet-specifieke pijn op de borst, urineweginfectie, dyspepsie, en rhinitis (Spiriva HandiHaler * 18 ug SPC).

De Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) heeft een waarschuwing gegeven betreffende langwerkend beta-2-agonisten (LABA). In de waarschuwing staat dat bij LABAs de kans kan toenemen op ernstige astma-aanvallen en astma gerelateerde sterfte bij patiënten met astma. De waarschuwing was gebaseerd op een studie die de veiligheid van salmeterol onderzocht. Het bleek dat salemetrol kan leiden tot een verhoging van astma gerelateerd overlijden. Dit verhoogde risico is niet aangetoond bij patiënten met COPD.

Contactpersonen

Publiek

TFS Trial Form Support BV

Hogeweg 35-h
Zaltbommel 5301 LJ
NL

Wetenschappelijk

TFS Trial Form Support BV

Hogeweg 35-h
Zaltbommel 5301 LJ
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)

- * Patiënten die een toestemmingsformulier hebben ondertekend voorafgaand aan onderzoeksgelateerde procedures.
- * Volwassen mannen en vrouwen van 40 jaar en ouder.
- * Patiënten met matige tot ernstige luchtwegobstructie met stabiele COPD volgens de GOLD-richtlijnen 2014.
- * Patiënten met een post-bronchodilatator FEV1 >40 en < 80% van de voorspelde normaalwaarde en post-bronchodilatator FEV1/FVC < 0,70 tijdens inloopbezoek 101. (Post betekent 15 min na inhalatie van 400 µg salbutamol).
- * Huidige of ex-rokers die een rookgeschiedenis hebben van ten minste 10 pakjesjaren (bijvoorbeeld: 10 pakjesjaren = 1 pakje/dag x 10 jaar of * pakje/dag x 20 jaar). Een ex-roker wordt gedefinieerd als een patiënt die bij screening gedurende * 6 maanden niet heeft gerookt.
- * Patiënten die ten minste gedurende de afgelopen 6 maanden tripeltherapie kregen (LAMA +LABA/ICS).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

- * Belangrijkste exclusiecriteria Volledige criteria binnen het protocol zijn:
- * Patiënten met een contra-indicatie voor behandeling met, of die een geschiedenis hebben van reacties op/overgevoeligheid voor een van de volgende inhalatiegeneesmiddelen, geneesmiddelen van een vergelijkbare klasse of een bestanddeel ervan:
 - * lang- en kortwerkende anticholinergica
 - * lang- en kortwerkende bèta-2-agonisten
 - * sympathicomimetische aminen
 - * lactose of een van de andere hulpstoffen in de onderzoeksmedicatie
- * Voorgeschiedenis of huidige diagnose van afwijkingen in het ecg die duiden op een groot veiligheidsrisico voor patiënten die aan het onderzoek deelnemen, zoals:
 - * Gelijktijdige klinisch significante hartritmestoornissen, bijv. aanhoudende ventriculaire tachycardie en klinisch significant tweede- of derdegraads AV-blok zonder een pacemaker.
 - * Voorgeschiedenis van familiair lange QT-syndroom of bekende familiegeschiedenis van torsade de pointes
- * QTc in rusttoestand (Fridericia-methode) > 450 ms voor mannen en vrouwen tijdens bezoek 101.
- * Gelijktijdig gebruik van middelen waarvan bekend is dat deze het QT-interval significant verlengen, tenzij het gebruik ervan blijvend kan worden gestaakt voor de duur van het onderzoek.
- * Patiënten met klinisch significante renale, cardiovasculaire (zoals, maar niet beperkt tot, instabiele ischemische hartziekte, linkerventrikelfalen van NYHA-klasse III/IV, myocardinfarct), aritmieën (zie hieronder voor patiënten met atriumfibrilleren), neurologische, endocriene, immunologische, psychiatrische, gastro-intestinale, hepatische of hematologische afwijkingen die invloed zouden kunnen hebben op de beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van de onderzoeksbehandeling.
- * Patiënten die meer dan een COPD-exacerbatie hebben gehad waarvoor behandeling met antibiotica en/of orale corticosteroïden en/of ziekenhuisopname nodig was in de 12 maanden voorafgaand aan bezoek 1.
- * Patiënten die een COPD-exacerbatie ontwikkelden, ongeacht de ernst ervan, ofwel 6 weken voor de screening (bezoek 1) ofwel tussen de screening (bezoek 1) en behandeling (bezoek 201) komen niet in aanmerking, maar mogen opnieuw gescreend worden na minimaal 6 weken na het verdwijnen van de COPD-exacerbatie.
- * Patiënten met een voorgeschiedenis van astma.
- * Patiënten met een eosinofielentelling in het bloed > 600/mm³ tijdens screening (bezoek 101).
- * Patiënten die niet in staat zijn een elektronisch patiëntendagboek te gebruiken.
- * Patiënten die niet in staat zijn een droogpoederinhalator of een dosis-aerosol (noodmedicatie) te gebruiken of zich te houden aan het onderzoeksregime. Voorzetkamers zijn niet toegestaan.
- * Voorgeschiedenis van een maligniteit van een orgaansysteem (anders dan lokaal basaalcelcarcinoom van de huid), behandeld of onbehandeld, in de afgelopen 5 jaar ongeacht of er bewijs is van lokale recidieven of metastasen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	25-04-2016
Aantal proefpersonen:	95
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	salmeterol / fluticasone
Generieke naam:	Seretide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	tiotropium
Generieke naam:	Spiriva
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ultibro Breezhaler
Generieke naam:	indacaterol maleaat / glycopyrronium bromide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-08-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2017
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	EUCTR2015□000114□22-NL
CCMO	NL54207.100.15

Resultaten

Einddatum onderzoek: 18-07-2017

Totaal aantal deelnemers: 28

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries