

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, actief gecontroleerde studie met parallele groepen om het effect te beoordelen van een 52 weken durende behandeling van eenmaaldaags, oraal geïnhaleerd tiotropium + olodaterol in een vaste dosis combinatie in vergelijking met tiotropium op exacerbaties bij patiënten met ernstige tot zeer ernstige chronische obstructieve luchtwegaandoening (COPD).

Gepubliceerd: 18-11-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Het doel van deze studie is dan ook om te laten zien dat eenmaal daagse behandeling met tiotropium + olodaterol in een vaste dosis combinatie (5 ug/ 5 ug) het aantal exacerbaties zal doen verminderen ten opzichte van tiotropium 5 ug monotherapie. Een...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44270

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DYNAGITO

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: actief-gecontroleerd, COPD, exacerbaties, Tiotropium-Olodatorol

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunt:

- jaarpercentage matige tot ernstige COPD exacerbaties tijdens de behandelingsperiode (binnen 1 dag na de laatste toediening van de onderzoeksmedicatie).

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire eindpunt:

- Tijd tot de eerste matige tot ernstige COPD exacerbatie tijdens de behandelingsperiode (binnen 1 dag na de laatste toediening van de onderzoeksmedicatie).

Overige secundaire eindpunten:

- jaarpercentages exacerbaties die leiden tot ziekenhuisopname tijdens de

behandelingsperiode (binnen 1 dag na de laatste toediening van de onderzoeksmedicatie)

- Tijd tot de eerste COPD exacerbatie die leidt tot ziekenhuisopname tijdens de behandelingsperiode (binnen 1 dag na de laatste toediening van de onderzoeksmedicatie)
- Tijd tot overlijden (alle oorzaken) (binnen 1 dag na de laatste toediening van de onderzoeksmedicatie).

Overige eindpunten:

- Tijd tot eerste matige tot ernstige COPD exacerbatie die behandeling met systemische corticosteroïden vereist (binnen 1 dag na de laatste medicatie toediening).
- Tijd tot eerste matige tot ernstige COPD exacerbatie die behandeling met antibiotica vereist (binnen 1 dag na de laatste medicatie toediening).
- Tijd tot eerste matige tot ernstige COPD exacerbatie die behandeling met systemische corticosteroïden en antibiotica vereist (binnen 1 dag na de laatste medicatie toediening).
- jaarpercentage COPD exacerbaties die behandeling met systemische corticosteroïden vereist (binnen 1 dag na de laatste medicatie toediening).
- jaarpercentage COPD exacerbaties die behandeling met antibiotica vereist (binnen 1 dag na de laatste medicatie toediening).
- jaarpercentage COPD exacerbaties die behandeling met systemische corticosteroïden en / of antibiotica vereisen (binnen 1 dag na de laatste medicatie toediening).

- jaarpercentage COPD exacerbaties (binnen 1 dag na de laatste medicatie toediening).
- COPD Assessment Test * (CAT) score

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Volgens de GOLD richtlijn zijn exacerbaties belangrijke gebeurtenissen in het beloop van COPD, omdat deze een grote impact hebben op de kwaliteit van leven van de patiënt. Ook zorgt dit voor een toename van ziektegerelateerde symptomen en verslechtering van de longfunctie waar de patient meerdere weken voor nodig heeft om van te herstellen.

Bovendien versnelt een exacerbatie de verslechtering van de longfunctie, en wordt in verband gebracht met een significante mortaliteit, vooral als een ziekenhuisopname nodig is. Er kan zonder twijfel gesteld worden, dat exacerbaties worden geassocieerd met aanzienlijke sociaal-economische kosten.

De voordelen van tiotropium + olodaterol FDC die zijn onderzocht in de fase III-programma zijn verbeteringen in de longfunctie, kwaliteit van leven, kortademigheid en uithoudingsvermogen tijdens lichaamsbeweging. Echter is het effect op het voorkomen danwel verminderen van het aantal exacerbaties niet formeel vastgesteld.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is dan ook om te laten zien dat eenmaal daagse behandeling met tiotropium + olodaterol in een vaste dosis combinatie (5 ug/ 5 ug) het aantal exacerbaties zal doen verminderen ten opzichte van tiotropium 5 ug monotherapie.

Een tweede doel van de studie is om te kijken naar de potentiële impact van tiotropium + olodaterol (vaste dosis combinatie 5ug/ 5ug) op ziekenhuisopnames geassocieerd met exacerbaties en overleving, vergeleken met tiotropium 5 ug monotherapie. Deze zullen worden opgenomen als secundaire eindpunten.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, actief gecontroleerde parallelgroep studie om het effect van 52 weken eenmaaldaagse behandeling van oraal geïnhaleerd tiotropium + olodaterol in een vaste dosis combinatie te evalueren

in vergelijking met tiotropium op exacerbaties bij patiënten met ernstige tot zeer ernstige chronische obstructieve luchtwegaandoening (COPD) die in de afgelopen 12 maanden één of meerdere COPD exacerbaties hebben gehad.

Het is een internationale studie, waarbij minimaal 55 landen zullen deelnemen. De inclusie periode bedraagt **ongeveer 12 tot 14 maanden.

De studie bestaat uit drie opeenvolgende periodes, waaronder de screening, de behandeling en een follow-up periode.

Na het verkrijgen van toestemming van de patient, zal deze een 2-7 daagse screening periode ondergaan om zijn/haar geschiktheid vast te stellen. Als blijkt dat op bezoek 2 de patient voldoet aan de criteria voor in -en exclusie, zal de patiënt willekeurig een behandeling worden toegewezen met eenmaal daags:

i. Tiotropium + olodaterol FDC (2,5 ug / 2,5 ug per dosis) inhalatie-oplossing - twee doses

ii. Tiotropium (2,5 ug / per dosis) inhalatie-oplossing (controlegroep) - twee doses

en komt dan in de 52-weekse behandeling fase. De behandelingsperiode bestaat uit 5 bezoeken aan de kliniek om de 3 maanden, en halverwege de tussenliggende periodes zullen telefonische contacten worden gepland.

De behandelingsperiode zal stoppen na voltooiing van bezoek 6 (week 52), waarbij alle gegevens voor het einde van de behandelingen (EOT) worden verzameld.

De deelname van de patiënt zal worden afgesloten met een follow-up bezoek 21 dagen (3 weken) na het V6 / EOT bezoek.

In aanvulling op bovenstaande zal een substudie worden uitgevoerd.

Aan deze substudie zullen in totaal 854 patienten deelnemen, en ongeveer 20 patienten in Nederland op 5 sites.

De deelnemende centra in Nederland zijn:

- * Amphia Ziekenhuis in Breda, PI dr. Djamin
- * Catharina Ziekenhuis in Eindhoven, PI dr. Wielders
- * Gelre Ziekenhuis in Zutphen, PI dr. Goosens
- * Westfriesgasthuis in Hoorn, PI dr. Roeleveld
- * ZGT Almelo in Almelo, PI dr. Sinninghe Damste

Voor de substudie zullen patienten voor 2 extra bezoeken naar site. Een bezoek 0 en een bezoek 6a.

Bezoek 0 zal gedaan worden om patienten te informeren en om patienten te instrueren over het stoppen van medictaie voor de longfunctietesten op visite 1.

Op visites 2, 3, 4, 5, en 6 zal 5 minuten voor inhalatie studiemedicatie en 1, 2 en 3 uur na inhalatie een longfunctietest gedaan worden. Op de extra visite

6A zal 23 uur en 55 minuten na inhalatie (op visite 6) nog een extra longfunctietest gedaan worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Luchtwegverwijdende therapie; gedurende 52 weken een eenmaal daagse inhalatie van studymedication met de Respimat® Inhaler met een van de volgende behandelingen: 1 tiotropium + olodaterol (5 ug / 5 ug) combinatie met vaste doses inhalatie-oplossing 2 tiotropium (5 ug) inhalatie-oplossing Patiënten zullen daarnaast: - verschillende patiënten vragenlijsten invullen tijdens studiebezoeken - interviews ondergaan betreffende eventuele exacerbaties - Laboratoriumonderzoek ondergaan - ECG - 3 maandelijkse telefoongesprekken om de gezondheidstoestand te controleren Patiënten deelnemend aan de substudie zullen extra longfunctietesten doen.

Inschatting van belasting en risico

Tiotropium monotherapie is een bevestigde onderhoudsbehandeling van patiënten met COPD in alle gradaties. De klinische studies die tot nu toe zijn uitgevoerd, hebben laten zien dat tiotropium + olodaterol FDC een veilige, goed tolereerbare en effectieve combinatietherapie is volgens de richtlijnen voor de behandeling bij patiënten met matige tot zeer ernstige COPD (inclusief patiënten met bijkomende hart-en vaatziekten). De combinatietherapie laat een toenemende luchtwegverwijdende respons zien in vergelijking met de afzonderlijke componenten, die zich vertalen in voordelen die zinvol zijn voor de patiënt, met verbeteringen in verschillende patiëntgerichte resultaten. Potentiële risico's die samenhangen met de toediening van tiotropium zijn de bekende (verwachte) bijwerkingen voor tiotropium monoproduct. Potentiële risico's die samenhangen met de toediening van de combinatie van tiotropium en olodaterol behandeling zijn de bekende ******(verwachte) bijwerkingen van de afzonderlijke producten. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd mogen worden opgenomen in klinische studies voor tiotropium + olodaterol mits de nodige voorzorgen worden genomen om het risico van de zwangerschap te minimaliseren. De maatregelen houden in dat patiënten zwangerschap testen moeten ondergaan en gebruik maken van een zeer effectieve methode van anticonceptie. De testen worden voortgezet tijdens het onderzoek en dit zou voldoende moeten zijn om de naleving van de maatregelen te waarborgen en niet zwanger te worden tijdens de periode van blootstelling aan het geneesmiddel (die langer dan de duur van de studie kan zijn: tot de follow-up bezoek of 21 dagen na de laatste toediening van de onderzoeksmedicatie).

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)

- Alle patiënten moeten een schriftelijk informed consent afgeven voorafgaande aan deelname aan de studie inclusief medicatie wash-outs en restricties.
- Alle patiënten moeten een diagnose COPD hebben en voldoen aan de volgende spirometrie criteria:
 - * een stabiele luchtweg obstructie met een post-bronchusverwijder FEV1 < 60% van de voorspelde waarde
 - * en een post-bronchusverwijder waarde van FEV1/FVC < 70% bij visite 1.
- Voor de patiënten moet een COPD exacerbatie zijn gedocumenteerd in de voorafgaande 12 maanden waarbij behandeling met systemisch corticosteroïden en/of antibiotica en/of ziekenhuisopname noodzakelijk was.
- De patiënten moeten symptomatisch stabiel zijn, d.w.z.

- * geen bewijs van een COPD exacerbatie gedurende de 4 weken voorafgaande aan visite 1, waarbij behandeling met steroïden en/of antibiotica noodzakelijk was,
- * geen bewijs dat de gebruikelijke COPD medicatie gedurende de 4 weken voorafgaande aan visite 1 is gewijzigd.
- mannen of vrouwen van 40 jaar of ouder,
- roker of ex-roker met rookgeschiedenis van meer dan 10 pakjaren
- patiënten moeten in staat zijn om alle studiegerelateerde procedures uit te voeren volgens de aanwijzingen van de onderzoeker waaronder:
 - * technisch acceptabele longfunctietesten (indien nodig voor toelating)
 - * vitale status controle indien de patiënt de studie voortijdig verlaat tot aan het moment van het voorspelde eind van de studie (i.e.: 52 weken vanaf inname eerste gerandomiseerde studiemedicatie + 21 dagen).
 - * COPD exacerbatie interviews om de 6 weken indien de patiënt de studie voortijdig verlaat tot aan het moment van het voorspelde eind van de studie (i.e.: 52 weken vanaf inname eerste gerandomiseerde studiemedicatie + 21 dagen).
- Patiënten moeten volgens de onderzoeker in staat zijn de (studie)medicatie op adequate wijze te inhaleren vanuit de Respimat® inhaler of een metered dose inhalator (MDI).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patient heeft een andere belangrijke ziektes;
- Patient heeft klinisch relevante afwijkende laboratoriumwaarden voor hematologie, bloedchemie en urine;
- Patient is nu gediagnosticeerd met astma; Patient is bekend met een van de volgende kenmerken:
 - Thyrotoxicosis (bekend als bijwerking horende bij $\beta 2$ agonisten)
 - Myocard infarct in de laatste 6 maanden voorafgaande aan screening bezoek.
 - Levensbedreigende hartritmestoornissen.
 - Bekend met actieve tuberculosis
 - Een maligniteit in de afgelopen 5 jaar waarvoor de patient chirurgisch verwijdering, radiotherapie of chemotherapie heeft ondergaan.
 - Bekend met cystic fibrosis.
 - Klinisch bewezen bronchiectasie
 - Ernstige longemfyseem met een endobronchiale interventie in de 6 maanden voor screening
 - Bekend met alcohol of drugsgebruik.
 - Thoractomie met een pulmonaire resectie.;
 - Behandeling met orale β -adrenergica.
 - Behandeling met orale corticosteroïden met instabiele dosering (i.e., minder dan 6 weken op een stabiele dosering) of een dosering meer dan het equivalent van 10 mg prednison per dag of 20 mg om de dag.
 - Behandeling met antibiotica in de 4 weken voor de screening.
 - Behandeling met PDE4 inhibitors (bv. roflumilast) binnen 3 maanden voor screening; echte behandeling met PDE-4 inhibitors dienen niet te worden gestopt ten behoeve van deelname aan de studie.
 - Behandeling met studiemedicatie binnen 1 maand of zes keer de halfwaardetijd (welke het

grootst is) voor visite 1.

- Bekend met overgevoeligheid voor β -adrenergica, anticholinergica, benzalkoniumchloride, disodium edentat, of enig ander bestanddeel van het Respimat® inhalatie systeem.
- Zwangere of borstvoedinggevende vrouwen.
- Vrouwen die vruchtbaar zijn en geen zeer betrouwbare vorm van anticonceptie toepassen.
- Eerder gerandomiseerd zijn in deze studie of deelnemen aan een andere studie.
- Niet in staat zijn zicht te houden aan de medicatie restricties voorafgaande aan randomisatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-02-2015
Aantal proefpersonen:	171
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Spiolto
Generieke naam:	triotropium bromide+olodaterol (vaste dosis combinatie)
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: 18-11-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-12-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-04-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-04-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-11-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-11-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-03-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	10-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-12-2016
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	EUCTR2014-002275-28-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02296138
CCMO	NL50456.060.14