

Placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van BOTOX® (botulinetoxine type A) gezuiverd neurotoxinecomplex bij patiënten met neurogene detrusoroveractiviteit (NDO) en neurologische ademhalingsinsufficiëntie

Gepubliceerd: 08-08-2007 Laatste bijgewerkt: 08-05-2024

Het evalueren van de veiligheid en werkzaamheid van 2 dosisniveau's BOTOX® (200 E of 300 E) vergeleken met placebo geïnjecteerd in de detrusor ter behandeling van urine-incontinentie veroorzaakt door neurogene detrusoroveractiviteit bij patiënten...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Ruggermerg- en zenuwzortelaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON31185

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Veiligheid van Botox® bij patiënten met NDO en ademhalingsinsufficiëntie.

Aandoening

- Ruggermerg- en zenuwzortelaandoeningen
- Luchtwegaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Neurogene Overactive Blaas: urine-incontinentie als gevolg van ziekte of beschadiging van het ruggemerg

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Allergan

Overige ondersteuning: Allergan

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Botox®, Neurogene Detrusor Overactiviteit, Neurologische Ademhalingsinsufficiëntie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire studieparameters zijn veiligheidsmaten.

Primaire veiligheidsmaten:

- * Geforceerde vitale capaciteit (FVC) (percentage voorspeld en absolute waarde)
- * Geforceerd expiratoir volume in de eerste minuut (FVC1) (percentage voorspeld en absolute waarde)
- * Oxyhemoglobinesaturatie
- * Maximale inspiratoire druk (MIP)
- * Maximale expiratoire druk (MEP)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire veiligheidsmaten:

- * Ernstige medische voorvallen
- * Ongewenste voorvallen

- * Lichamelijk onderzoek
- * Vitale functies
- * Hematologie en niet-nuchtere chemie
- * Urineonderzoek
- * Blaas- en nierechografie
- * Retentie na mictie

Secundaire werkzaamheidsmaten:

- * Aantal urine-incontinentie-episoden als vastgelegd in het mictiedagboek van de patiënt
- * Aantal mictie-episoden als vastgelegd in het mictiedagboek van de patiënt
- * Urodynamische parameters

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er zijn recent studies uitgevoerd met BOTOX® bij de behandeling van patiënten die aan blaasoveractiviteit lijden.

Er is bewijs voor succesvol gebruik van BOTOX® bij de behandeling van neurogene incontinentie. Gebleken is dat het injecteren van 200 E tot 300 E botulinetoxine op 20 tot 30 injectieplaatsen in de detrusor (10 eenheden per ml per injectieplaats) werkzaam is bij herstel van continentie en vermindering of staken van anticholinergica bij dergelijke patiënten mogelijk maakt. In één studie met 21 patiënten was bij 17 van de 19 patiënten met follow-up-gegevens de continentie binnen 6 weken hersteld. Tot op heden is bij meer dan 900 patiënten met een neurogene overactieve blaas gerapporteerd over behandeling met BOTOX® in doses van 200 E tot 300 E op 20 tot 30 injectieplaatsen. Beschreven is dat het behandelvoordeel 6 tot 12 maanden aanhoudt en dat de behandeling een acceptabel bijwerkingenprofiel heeft.

Allergan heeft een placebogecontroleerde fase-2-studie uitgevoerd ter

beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van BOTOX® (studie AGN 191622-511). De 59 in deze studie opgenomen patiënten kregen een eenmalige behandeling van 200 E BOTOX®, 300 E BOTOX® of placebo en werden gedurende 24 weken na de behandeling gevolgd. Het behandeldeffect werd voor de duur van de 24 weken durende studie bij beide actief behandelde groepen geobserveerd. De werkzaamheid van BOTOX® werd door urodynamische parameters, eveneens indicatief voor werkzaamheid, ondersteund. De toegenomen blaascapaciteit, als bepaald door maximum cystometrische capaciteit, was gedurende de 24 weken na de behandeling consistent en significant groter bij de met BOTOX® behandelde patiënten. Howel de statistisch significante superioriteit van de doses van 200 E en 300 E ten opzichte van placebo de gehele follow-upperiode werd waargenomen, was de studie niet opgezet om de twee actieve doses met elkaar te vergelijken. Er werden geen significante veiligheidswaarnemingen genoteerd en van geen enkele patiënt werden aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen gerapporteerd. Daardoor was het wat betreft de duur van het effect niet mogelijk tussen de twee doses te differentiëren. Al was de studie niet opgezet om de duur van het behandeldeffect te evalueren, toch waren de studiegegevens consistent met gegevens in de literatuur van een gemiddelde effectduur van ten minste 6 maanden voor zowel de dosis van 200 E als de dosis van 300 E.

Op basis van gegevens uit studie 191622-511 en meldingen in de literatuur over behandeling met BOTOX® wegens een overactieve blaas vervolgt Allergan de klinische ontwikkeling bij zowel neurogene als idiopathische klinische patiënten. Er is een fase-2-dosisresponsstudie gestart met patiënten met een idiopathische overactieve blaas. Er zijn twee veiligheids- en werkzaamheidskernstudies gepland ter ondersteuning van een indicatie voor de neurogene overactieve blaas. Recent is een begin gemaakt met een fase-3-werkzaamheids- en veiligheidsstudie (191622-515), de tweede fase-3-kernstudie wordt uitgevoerd ter bevestiging van de veiligheid en werkzaamheid bij deze zelfde patiëntenpopulatie (191622-516). In deze fase-3-veiligheidsstudie worden patiënten met neurogene detrusoroveractiviteit geëvalueerd die als gevolg van hun onderliggende neurologische aandoening (te weten ruggenmergletsel of multipale scleros) een ademhalingsstoornis hebben. Er zijn geen meldingen van ademhalingsinsufficiëntie bij patiënten die BOTOX® kregen wegens een overactieve blaas of voor behandeling van detrusorsfincterdyssynergie en urethrasfincterinjecties, en er zijn geen acute complicaties van ademhalingsonderdrukking waargenomen, maar desondanks bestaat de theoretische mogelijkheid van systemische verspreiding van BOTOX®. Derhalve kan er met BOTOX® een veiligheidsprobleem ontstaan als dit middel ademhalingsinsufficiëntie veroorzaakt door paralyse van het diafragma en andere ademhalingsspieren. Patiënten met multipale sclerose en ruggenmergletsel bij wie de ademhaling al is aangetast, zijn mogelijk in het bijzonder kwetsbaar voor het ontstaan van ademhalingsinsufficiëntie mocht dat het geval zijn.

Doel van het onderzoek

Het evalueren van de veiligheid en werkzaamheid van 2 dosisniveau's BOTOX® (200

E of 300 E) vergeleken met placebo geïnjecteerd in de detrusor ter behandeling van urine-incontinentie veroorzaakt door neurogene detrusoroveractiviteit bij patiënten bij wie anticholinergica onvoldoende resultaat hebben en die een neurologische ademhalingsstoornis hebben.

Onderzoekopzet

Structuur:

Multicentrische, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde parallelgroepstudie.

Duur:

De patiënten worden gedurende 52 weken na de behandeling vanaf Randomisatie/dag 1 gevolgd. De patiënten komen tijdens de studie in aanmerking voor ten hoogste 2 behandelingen met een interval van minimaal 12 weken tussen de behandelingen.

Controles:

BOTOX®-placebo (fysiologisch zout)

Randomisatie:

Vóór de eerste behandeling worden de patiënten centraal gerandomiseerd en krijgen ze een randomisatienummer toegewezen. De behandeling bestaat uit één van de volgende behandelsequenties:

- 1) BOTOX® 200 E (behandeling 1)/BOTOX® 200 E (behandeling 2)
- 1) BOTOX® 300 E (behandeling 1)/BOTOX® 300 E (behandeling 2)
- 3) Placebo (behandeling 1)/BOTOX® 200 E (behandeling 2)
- 4) Placebo (behandeling 1)/BOTOX® 300 E (behandeling 2)

De patiënten worden gerandomiseerd in de verhouding 1 : 1 : 0,5 : 0,5 respectievelijk aan de bovenstaande behandelsequenties toegewezen. Teneinde evenwichtige verdeling over de behandelarmen te waarborgen worden de patiënten overeenkomstig de etiologie van de overactieve blaas (multipale sclerose of ruggenmergletsel) naar behandeling gestratificeerd.

Dosering/dosisregime:

Iedere studiebehandeling wordt cystoscopisch toegediend in de vorm van 30 gelijkmatig over de detrusor (inclusief koepel) verdeelde injecties van 1 ml, waarbij de blaasbodem en de trigonum vesicae worden vermeden.

Behandeling 1:

Alle geschikte patiënten krijgen als eerste behandeling BOTOX® 200 E, BOTOX® 300 E of placebo. De eerste behandeling wordt na randomisatie op Randomisatie/dag 1 toegediend.

Behandeling 2:

Alle geschikte patiënten krijgen BOTOX® als tweede behandeling die pas na week

12 mag worden toegediend, mits de patiënt aan de criteria voor herbehandeling voldoet. De patiënten die BOTOX® als eerste behandeling krijgen, krijgen een vervolgbehandeling met dezelfde dosis als de eerste behandeling. De patiënten die als eerste behandeling placebo krijgen, krijgen volgens randomisatie vooraf BOTOX® 200 E dan wel BOTOX® 300 E als tweede behandeling. Om goede follow-up mogelijk te maken moet behandeling 2 vóór week 40 na Randomisatie/dag 1 hebben plaatsgevonden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Ja, BOTOX® 200 E, BOTOX® 300 E of placebo wordt cystoscopisch toegediend in de vorm van 30 gelijkmatig over de detrusor (inclusief koepel) verdeelde injecties van 1 ml, waarbij de blaasbodem en de trigonum vesicae worden vermeden.

Inschatting van belasting en risico

Uit de baten/risico-analyse lijkt duidelijk te worden dat bij deelname aan de studie het behandel-effect voor de patiënt groter zal zijn dan de risico*s.

Contactpersonen

Publiek

Allergan

2525 Dupont Drive
92612
Verenigde Staten

Wetenschappelijk

Allergan

2525 Dupont Drive
92612
Verenigde Staten

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)

7. De patiënt heeft urine incontinentie ten gevolge van neurogene detrusor overactiviteit gedurende een periode van tenminste 3 maanden voorafgaand aan de screening day -21 als gevolg van een dwarslaesie of multiple sclerose, zoals vastgelegd in de voorgeschiedenis van de patiënt. Daarbij:

* Dwarslaesie patiënten moeten stabiel neurologisch letsel hebben tussen cervicaal niveau 5 (C5) en cervicaal niveau 8 (C8), zoals bepaald door de neurologische definitie van dwarslaesie; compleet of incompleet. De dwarslaesie moet ≥ 12 maanden voor de screening dag -21 zijn ontstaan.

* Multiple sclerose patiënten moeten naar de mening van de onderzoeker ≥ 3 maanden voorafgaand aan de Screening en tot randomisatie/dag 1, klinisch stabiel zijn. Patiënten moeten een Expanded Disability Status Scale score tussen 7.0 en 8.0 hebben.

9. De patiënt heeft een Forced Vital Capacity (FVC) tussen 50% en 80% van de voorspelde waarde op 2 verschillende testdagen tijdens de Screening (dag -21 tot day -1). Let op: het verschil tussen de grootste FVC van elke testdag mag niet meer dan 20% zijn. Er moeten tenminste 7 dagen tussen de twee screening PFTs zitten en de tweede PFT moet binnen 0-5 dagen voor de Randomisatie/dag 1 visite worden gedaan.

10. De patiënt heeft detrusor overactiviteit (gedefinieerd als een gefaseerde stijging van de blaasdruk gedurende de vulfase, bepaald d.m.v. urodynamica) gedurende de screening periode (dag -21 tot dag -1).

12. De patiënt is, volgens de onderzoeker, niet adequaat behandeld met een of meer anticholinergica voor urine incontinentie. "Niet adequaat behandeld" is gedefinieerd als een inadequate respons op of ondragelijke bijwerkingen bij gebruik van een optimale dosis gedurende tenminste een maand.

15. Zowel MS als dwarslaesie patiënten moeten bereid zijn intermitterende catheterisatie (IC) te gebruiken voor het ledigen van de blaas en frequentie van de catheterisatie moet stabiel blijven gedurende de studie. Als de patiënt de IC zelf niet kan uitvoeren mag een thuis verzorger dit voor de patiënt doen. (verblijfcatheters zijn niet toegestaan).

16. De patiënt heeft ≥ 4 episodes van urine incontinentie gedurende 3 dagen, zoals vastgelegd in een blaasdagboekje tijdens de screening periode.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De patiënt is eerder behandeld met Botox® of een andere botulinetoxine voor een urologische aandoening of behandeling binnen 3 maanden voor randomisatie/dag 1 voor een andere aandoening.
3. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van of aanwijzingen voor bepaalde bekken- of urologische afwijkingen, inclusief, maar niet beperkt tot de volgende:
 - * verhoogd serum creatinine > 2 keer de limiet waarde (referentie waarden)
 - * voorgeschiedenis of huidige hematurie, 1) als is vastgesteld dat de hematurie is veroorzaakt door een pathologische conditie of 2) niet onderzocht is
 - * interstitiele cystitis naar de mening van de onderzoeker
 - * blaasstenen binnen 6 maanden voor de Screening Day -21
 - * operatie of blaasaandoening anders dan detrusor overactiviteit, die invloed zou kunnen hebben op de blaasfunctie, met uitzondering van operaties voor blaasstenen (> 6 maanden) en stress incontinentie, uterine prolaps, rectocele of cystocele (binnen een jaar voor de screening dag -21)
6. De patiënt is < 21 dagen voor Randomisatie/Dag 1 gestopt met de anticholinergische medicatie voor de behandeling van de overactieve blaas
7. De patiënt heeft een onbehandelde of symptomatische (b.v. koorts, recentelijke verandering in neurologische status) urineweginfectie op Randomisatie/dag1.
10. De patiënt heeft een acute luchtweginfectie. De patiënt kan zich kwalificeren voor re-screening indien klinisch hersteld en stabiel (na klinisch herstel mogen er tenminste een maand geen klinische symptomen zijn, naar de mening van de onderzoeker).
11. De patiënt heeft een klinisch significante afwijkende X-thorax. Na herstel kan de patiënt zich kwalificeren voor re-screening, of als de X-thorax bevinding niet langer klinisch significant is.
12. De patiënt heeft een klinisch significante intrinsieke longziekte (b.v. sarcoidosis, longfibrose, bronchiectase).
13. Astmapatiënten bij wie de ziekte niet stabiel is (b.v. patiënten die exacerbatie(e) van asthma hebben gehad binnen 3 maanden voor de Screening/dag -21). Let op: stabiele, preventieve respiratoire medicaties/therapie zijn toegestaan
14. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van of acute exacerbatie van COPD binnen 3 maanden voor screening dag -21
15. De patiënt heeft een longembolie binnen 6 maanden voor de screening dag -21, of een voorgeschiedenis van terugkerende longembolieën (b.v. meerdere keren in de voorgeschiedenis een diagnose van longembolie)
16. De patiënt heeft aspiratie pneumonie, aspiratie pneumonitis of acuut ademhalingfalen binnen 12 maanden voor de screening dag -21
17. De patiënt heeft extra zuurstof en/of beademing nodig
18. De patiënt heeft bewijs van kooldioxide (CO₂) retentie, blijkend uit een serum bicarbonaat niveau groter dan de bovenlimiet van normaal (referentiewaarden) bij screening dag -21
19. De patiënt heeft anticoagulantia gebruikt of gebruikt medicatie met anticoagulanitia werking binnen 3 dagen voorafgaande aan de behandeling. Sommige medicijnen mogen > 3 dagen gestaakt worden, naar de klinische beoordeling van de onderzoeker (zie Sectie 8.2.2

Prohibited Medications/Treatments voor details)

21. De patiënt gebruikt momenteel een geïmplanteerd of niet-geïmplanteerd electrostimulatie apparaat / neuromodulatie apparaat voor de behandeling van de overactieve blaas.

22. De patiënt wordt momenteel behandeld met een intrathecale baclofen pomp.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
(Verwachte) startdatum:	01-08-2007
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BOTOX®
Generieke naam:	botuline A toxine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-08-2007

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2006-006299-39-NL
CCMO	NL17079.029.07