

Een gerandomiseerd, dubbelblind, factorieel, parallelgroep, actief en placebogecontroleerd, multicentrum dosisvariërend onderzoek voor het evalueren van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van zes dosiscombinaties van solifenacinesuccinaat en mirabegron in vergelijking met monotherapieën met mirabegron en solifenacinesuccinaat bij het behandelen van een overactieve blaas.

Gepubliceerd: 28-04-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Proefpersonen gerandomiseerd in de placebo-behandelingsgroep zullen waarschijnlijk geen baat hebben bij de studie. Echter, overactieve blaas (OAB) is geen levensbedreigende ziekte en het is niet te verwachten dat een 12 tot 15 weken-blootstelling...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Blaas- en blaashalsaandoeningen (excl. stenen)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36058

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Aandoening

- Blaas- en blaashalsaandoeningen (excl. stenen)

Synoniemen aandoening

overactieve blaas

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astellas Pharma

Overige ondersteuning: industrie - Astellas Pharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dosiscombinaties van solifenacinesuccinaat en mirabegron, gerandomiseerd, overactieve blaas, placebogecontroleerd

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Wijziging t.o.v. baseline van het gemiddelde volume per mictie na 12 weken

behandeling

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire efficaciteitsvariabelen:

* Wijziging t.o.v. baseline van het gemiddelde aantal micties/24u

* Wijziging t.o.v. baseline van het gemiddelde aantal incontinentie episodes/24u

Andere secundaire efficaciteitsvariabelen:

* Wijziging t.o.v. baseline van het gemiddelde volume per mictie op secundaire

tijdstippen (dat wil zeggen, na 2, 4 en 8 weken behandeling)

* Wijziging t.o.v. baseline van het gemiddelde aantal urge-incontinentie

episodes/24u

* Wijziging t.o.v. baseline van het gemiddelde aantal episodes van urgentie

(graad 3 en / of 4) / 24u (PPIUS schaal)

* Wijziging t.o.v. baseline van het gemiddelde niveau van urgentie

* Wijziging t.o.v. baseline van de Patiëntenperceptie van de blaastoestand

(PPBC)

* Wijziging t.o.v. baseline van storende symptomen en gezondheidsgerelateerde

levenskwaliiteit scores zoals beoordeeld door de Overactieve Blaas Vragenlijst

(OAB-q)

* Wijziging t.o.v. baseline van scores zoals beoordeeld door de Europese

levenskwaliiteitvragenlijst in 5 dimensie (EQ-5D)

* Wijziging t.o.v. baseline van scores zoals beoordeeld door het

Werkproductiviteit- en Activiteitverslechtering: Specifiek

Gezondheidsprobleemvragenlijst (WPAI: SHP)

* Wijziging t.o.v. baseline van de patiëntenbeoordeling van de tevredenheid van

de behandeling (TS-VAS)

* Wijziging t.o.v. baseline van het gemiddelde aantal gebruikt

incontinentiemateriaal/24u

* Wijziging t.o.v. baseline van het gemiddelde aantal nycturie episodes/24u

- Veiligheid- en tolerantievariabelen

* Incidentie en ernst van alle bijwerkingen

* Vitale functies: zittende systolische en diastolische bloeddruk (BP) en

hartslag (PR)

- * Lichamelijk onderzoek
- * Laboratoriumonderzoek: hematologie, biochemie, urineonderzoek
- * ECG-parameters
- * PVR volume

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Achtergrond van de studie (p31)

De huidige studie is ontworpen om combinatietherapie te evalueren met de beta-3 adrenoceptor

(AR) agonist mirabegron (YM178) en de muscarine receptor antagonist, solifenacine succinaat (YM905) bij de behandeling van een overactieve blaas (OAB). Solifenacine succinaat is geïndiceerd voor het verlichten van de symptomen van urine frequentie, urine-incontinentie of urgentie in verband met een overactieve blaas bij volwassenen. Solifenacine succinaat werd voor het eerst goedgekeurd in de Nederland in 2003 en vervolgens goedgekeurd in heel Europa via de wederzijdse erkenningsprocedure in 2004 en 2005. Het werd goedgekeurd in de Verenigde Staten in 2004 en Japan in 2006. Voorgestelde indicatie Mirabegron is voor de verlichting van de symptomen van urine frequentie, urge-incontinentie of urgentie in verband met OAB bij volwassenen. Mirabegron werd onlangs ingediend voor goedkeuring in Japan en indieningen in Europa en de VS zijn momenteel in voorbereiding.

Doel van het onderzoek

Proefpersonen gerandomiseerd in de placebo-behandelingsgroep zullen waarschijnlijk geen baat hebben bij de studie. Echter, overactieve blaas (OAB) is geen levensbedreigende ziekte en het is niet te verwachten dat een 12 tot 15 weken-blootstelling aan placebo-behandeling een negatieve impact zal hebben op de ziektevoortgang. Proefpersonen hebben een kans kleiner dan 6% om te worden gerandomiseerd in de placebo-groep. Proefpersonen in de andere takken van de studie, die ofwel monotherapie ofwel combinatietherapie ontvangen, zullen naar verwachting van ten minste een gedeeltelijke verlichting van de symptomen tijdens de studie. Solifenacine succinaat en mirabegron monotherapieën hebben gedocumenteerde werkzaamheid bij de behandeling van OAB symptomen bij patiënten. Muscarine-antagonisten en beta-3 adrenerge agonisten moduleren de blaasfunctie door middel van verschillende moleculaire pathways en hebben een additief effect in de pre-klinische studies aangetoond.

Daarom biedt het gelijktijdig gebruik van solifenacine succinaat en mirabegron de mogelijkheid voor de verbetering van effectiviteit bij de behandeling van OAB. Het potentieel van combinatietherapie om een verbeterde werkzaamheid te bieden, zal worden geëvalueerd in de studie.

Onderzoeksopzet

Dit is een multinationale, multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, factoriële, in parallelle groepen, actieve en placebo-gecontroleerde Fase 2A / B studie.

Het is de bedoeling patiënten te recruteren uit ongeveer 125 sites in ongeveer 19 landen in Europa, en mogelijk buiten Europa.

Ongeveer 1658 ingesloten, 1326 gerandomiseerde, en 1190 evalueerbare patiënten wordt opgenomen in het hoofdonderzoek. Er zal gevraagd worden aan de patiënten om deel te nemen aan een PK substudie, wat extra PK profilering zal betrekken bij een bezoek. Het is de bedoeling dat 120 patiënten (10 personen per behandelingsarm) zullen deelnemen aan dit deelonderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoek bestaat uit 9 bezoeken: visite 1 (screening), visite 2 (placebo run-in), visite 3 (randomizatie), visite 4, 5, 6, 7 & 8 (dubbelblinde behandeling), visite 9 (follow-up). Screening Fase (bezoek 1 [a & b]) In eerste instantie patiënten een toestemmingsformulier moeten ondertekenen en de huidige medicatie zal worden nagekeken. Patiënten die behandeld worden met medicijnen bestemd voor de behandeling van OAB of verboden medicijnen zal worden gevraagd om deze medicijnen te stoppen en na een 2-week (wash-out) periode terug te keren naar het ziekenhuis voor de screeningevaluatie. Patiënten die geen medicatie ter behandeling van OAB of verboden medicijnen nemen, kunnen de Screeningevaluatie ondergaan tijdens hetzelfde bezoek. Hiertoe behoren: screening van het in aanmerking komen, veiligheidslabo-evaluatie, lichamelijk onderzoek, zwangerschapstest (vrouwelijke proefpersonen), post void residual (PVR) volume, vitale functies, ECG en urineonderzoek om urineweginfectie uit te sluiten. Na het doorlopen van het screeningsbezoek (Bezoek 1b), zullen patiënten een dagelijks dagboek invullen (inclusief 5 opeenvolgende dagen voorafgaand aan het bezoek 2/Placebo Run-in voor vitale functies en 3 opeenvolgende dagen voorafgaand aan het bezoek 2/Placebo Run-in voor mictie en incontinentie) om de bereidheid en het vermogen om dagboeken in te vullen te controleren. Placebo Run-in fase (Bezoek 2) Na het doorlopen van Bezoek 2/Placebo-run in, zullen patiënten worden ingesloten in een 2-weken durende, single-blind, placebo run-in periode. Patiënten zullen gevraagd om de studiemedicatie (placebo, eenmaal daags) te nemen en een dagelijks dagboek (met inbegrip van vóór 5 opeenvolgende dagen aan het volgende bezoek van de vitale functies en 3 opeenvolgende dagen voorafgaand aan het volgende bezoek van de mictie en incontinentie) in te vullen om de baseline gegevens vast te stellen . Behandelingsfase (Bezoeken 3-8) Na de afronding van de screening en placebo run-in fase, is het de bedoeling om ongeveer 1326 in aanmerking komende patiënten te randomiseren in de 12 behandelingsgroepen met ofwel 156 of 78 patiënten per arm. Elk van de volgende 5 behandelingsgroepen zijn van primair belang en zullen bestaan uit ongeveer 156

gerandomiseerde patiënten: > solifenacine succinaat 2,5 mg + 25 mg mirabegron > solifenacine succinaat 2,5 mg + 50 mg mirabegron > solifenacine succinaat 5 mg + 25 mg mirabegron > solifenacine succinaat 5 mg + 50 mg mirabegron > solifenacine succinaat 5 mg Elk van de volgende 7 behandelingsgroepen van ondergeschikt belang zullen bestaan uit ongeveer 78 gerandomiseerde patiënten: > solifenacine succinaat 10 mg + 25 mg mirabegron > solifenacine succinaat 10 mg + 50 mg mirabegron > solifenacine succinaat 2,5 mg > solifenacine succinaat 10 mg > Mirabegron 25 mg > Mirabegron 50 mg > Placebo Twee randomisatieschema's zullen worden gebruikt. Voor personen die zullen deelnemen aan het hoofdonderzoek alleen, zal randomisatie worden gestratificeerd naar geslacht, leeftijd categorie (<65 jaar en > 65 jaar) en geografische regio (West-Europa, Oost-Europa, Zuid-Europa, en andere [als andere toepassing is]). Patiënten die ermee instemmen om deel te nemen in het PK deelonderzoek zullen worden gestratificeerd naar geslacht en leeftijd (<65 jaar en > 65 jaar). De duur van de behandelingsfase is 12 weken (inclusief de geplande bezoeken in de weken 0, 1, 2, 4, 8 en 12). Veiligheid, werkzaamheid en PK evaluaties zullen worden uitgevoerd bij elk bezoek volgens het rooster van Assessments. Tijdens het PK deelonderzoek zullen, bij Visit 5/Week 2, aanvullende bloedmonsters worden genomen van de instemmende patiënten. Follow-up fase (Bezoek 9) Na de voltooiing (of de voortijdige beëindiging) van de behandelingsfase zullen patiënten de 2-weken durende follow-up fase ingaan. Patiënten zullen geen OAB behandeling nemen tijdens de follow-up fase. Beoordelingen van de veiligheid zal worden uitgevoerd bij dit bezoek.

Inschatting van belasting en risico

Alle geïdentificeerd en mogelijke veiligheidsrisico's van de monotherapie of het gecombineerd gebruik van mirabegron en solifenacine succinaat zijn te monitoren en zullen worden beoordeeld tijdens de studie.

Bijwerkingen zullen op regelmatige basis worden beoordeeld door een Data Safety Monitoring Board (DSMB) die de Sponsor passende maatregelen zal adviseren om de studiedeelnemers te beschermen, met inbegrip van de vroegtijdige beëindiging van een of meer behandelingsarmen. Geen van de geïdentificeerde of mogelijke risico's worden geacht in staat te zijn om onomkeerbare of lange termijnschade te veroorzaken in studiedeelnemers.

Proefpersonen gerandomiseerd in de placebo-behandelingsgroep zullen waarschijnlijk geen baat hebben bij de studie.

Echter, overactieve blaas (OAB) is geen levensbedreigende ziekte en het is niet te verwachten dat een 12 tot 15 weken-blootstelling aan placebo-behandeling een negatieve impact zal hebben op de ziektevoortgang. Proefpersonen hebben een kans kleiner dan 6% om te worden gerandomiseerd in de placebo-groep.

Proefpersonen in de andere takken van de studie, die ofwel monotherapie ofwel combinatietherapie ontvangen, zullen naar verwachting van ten minste een gedeeltelijke verlichting van de symptomen tijdens de studie. Solifenacine succinaat en mirabegron monotherapieën hebben gedocumenteerde werkzaamheid bij de behandeling van OAB symptomen bij patiënten.

Muscarine-antagonisten en beta-3 adrenerge agonisten moduleren de blaasfunctie door middel van verschillende moleculaire pathways en hebben een additief effect in de pre-klinische studies aangetoond.

Daarom biedt het gelijktijdig gebruik van solifenacine succinaat en mirabegron de mogelijkheid voor de verbetering van effectiviteit bij de behandeling van OAB.

Het potentieel van combinatietherapie om een verbeterde werkzaamheid te bieden, zal worden geëvalueerd in de studie.

De Sponsor is van mening dat de gunstige baten-risico verhouding van de verschillende behandelingsarmen voor de proefpersonen met een OAB die deelnemen aan Studie 178-CL-100, nader onderzoek naar de potentiële voordelen van combinatietherapie rechtvaardigt.

Contactpersonen

Publiek

Astellas Pharma

Elisabethhof 19
2353 EW Leiderdorp
NL

Wetenschappelijk

Astellas Pharma

Elisabethhof 19
2353 EW Leiderdorp
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)

* Inclusie criteria bij Visit 1/Screening:

1. Patiënt is mannelijk of vrouwelijk en ten minste 18 jaar oud;
2. Patiënt heeft een Body Mass Index (BMI) tussen 18 en 35 kg/m² en een totaal lichaamsgewicht tussen 50 en 95 kg;
3. Door Institutional Review Board (IRB) / Onafhankelijke Ethisch Comité (IEC) goedgekeurde schriftelijke informed consent en de persoonlijke levenssfeertaal zoals per nationale regelgeving is verkregen van de patiënt vóór enige studie-gerelateerde procedures (met inbegrip van beëindiging van de verboden medicatie, indien van toepassing);
4. Patiënt is bereid en in staat om het mictiedagboek en de vragenlijsten correct in te vullen en is bereid en in staat zijn / haar vitale functies te meten thuis vastgestelde tijdstippen, gebruik makend van het apparaat dat door het studiepersoneel te beschikking werd gesteld, en adequaat lezingen te registreren ;
5. Patiënt heeft symptomen van overactieve blaas (urine frequentie, urgentie en / of urgentie incontinentie) gedurende minstens 3 maanden.;;* inclusie criteria bij Visit 2/Placebo run-in
6. Patiënt moet nog steeds voldoen aan alle inclusiecriteria en geen van de exclusiecriteria voor bezoek 1;
7. Patiënt is bereid en in staat om het mictiedagboek correct en volledig in te vullen, en is bereid en in staat zijn / haar vitale functies te meten thuis vastgestelde tijdstippen, gebruik makend van het apparaat dat door het studiepersoneel te beschikking werd gesteld, en adequaat lezingen te registreren ;;* inclusie criteria bij Visit 3/Baseline
8. Patiënt blijft voldoen aan alle inclusiecriteria en geen van de exclusiecriteria voor bezoek 1;
9. Patiënt heeft mictiefrequentie ervaren van gemiddeld * 8 keer per periode van 24 uur tijdens de 3-daagse mictiedagboekperiode (incontinentie episode mogen niet worden geteld als een mictie);
10. Patiënt moet ten minste 1 episode van urgentie (graad 3 of 4) per periode van 24 uur ervaren
(met of zonder urge-incontinentie) tijdens de 3-daagse mictielijst periode.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

* Exclusiecriteria bij Visit 1/Screening

1. Het patiënt geeft borstvoeding, is zwanger of is van plan om zwanger te worden tijdens de studie. De zwangerschap test (*-HCG in het serum) bij de screening moet negatief zijn bij vrouwen van de vruchtbare leeftijd;
2. Vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd en die geen zeer effectieve methode van anticonceptie tijdens de studie en gedurende 30 dagen na de laatste studiemedicatietoediening gebruiken. Mannelijke patiënten (tenzij chirurgisch steriel) met vrouwelijke echtgenoten / partners in de vruchtbare leeftijd, die geen barrière methode van anticonceptie gebruiken tijdens de studie en gedurende 30 dagen na de laatste

studiemedicatie-toediening. Bovendien, vrouwelijke echtgenoten / partners van de mannelijke patiënten en die van de vruchtbare leeftijd zijn, dienen ook een zeer effectieve methode van anticonceptie te gebruiken tijdens het onderzoek en gedurende 30 dagen na de laatste studiemedicatie-toediening. Zeer effectieve methoden van anticonceptie worden gedefinieerd als die, alleen of in combinatie, die resulteren in een laag misluktingspercentage (d.w.z. minder dan 1% per jaar) indien consequent en correct gebruikt.

3. Naar de mening van de onderzoeker, de patiënt heeft klinisch significante blaasuitgangobstructie van het risico op urineretentie;
4. Patiënt heeft aanzienlijke PVR volume (> 150 ml);
5. Patiënt heeft aanzienlijke stress-incontinentie of gemengde stress / urge-incontinentie, waar stress de belangrijkste factor is, zoals bepaald door de onderzoeker (voor vrouwelijke proefpersonen bevestigd door de hoest provocatie test [Bijlage 4]);
6. Patiënt heeft een neurologische oorzaak voor detrusor-overactiviteit;
7. Patiënt heeft een katheter of voert intermitterende self-katheterisatie uit;
8. Patiënt heeft diabetische neuropathie;
9. Patiënt heeft chronische ontsteking zoals interstitiële cystitis, blaasstenen, vroegere bekkenbestraling of vroegere of huidige kwaadaardige ziekte van de bekkenorganen;
10. Patiënt heeft voorafgaande lagere urinewegen of bekkenbodem chirurgie gehad (met uitzondering van cystoscopie);
11. Patiënt heeft intravesicale behandeling in de afgelopen 12 maanden met bijvoorbeeld botulinum toxine, resiniferatoxin, capsaïcine gehad;
12. Patiënt heeft ongecontroleerde narrow angle glaucoom, urinaire of maagretentie, ernstige colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn, toxisch megacolon, myasthenia gravis of enig ander aandoening die het gebruik van anticholinergica gecontra-indiceerd maakt;
13. Patiënt heeft klinisch significante cardiovasculaire of cerebrovasculaire aandoeningen binnen 6 maanden voorafgaand aan screening, zoals hartinfarct, ongecontroleerde angina pectoris, belangrijke ventriculaire aritmieën, hartfalen en een beroerte;
14. Patiënt krijgt op dit moment een niet-medicamenteuze behandeling, met inbegrip elektro-stimulatie therapie (met uitzondering van een blaastrainingsprogramma of bekkenbodemoefeningen die startte meer dan 30 dagen voorafgaand aan de screening);
15. Patiënt neemt medicijnen bestemd voor overactieve blaas of verboden medicijnen. Patiënt is uitgesloten, indien hij medicijnen gebruikt onder voorwaarden die afwijken van die vermeld in de sectie 'co-medicatie';
16. Patiënt is bekend of is vermoedelijk overgevoelig voor succinaat, mirabegron of solifenacine of elk van hun excipiënten;
17. Patiënt heeft significante neurologische ziekte of defect die de blaasfunctie beïnvloeden (vb.. neurogene blaas, systemische of centrale neurologische ziekte zoals MS en de ziekte van Parkinson);
18. Patiënt heeft ernstige hypertensie, gedefinieerd als een zittende gemiddelde systolische bloeddruk ≥ 180 mmHg en / of een gemiddelde diastolische bloeddruk ≥ 110 mmHg;
19. Patiënt heeft een klinisch significante aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker de patiënt niet geschikt maakt voor de studie;
20. Patiënt die deelnam aan een klinische studie of die is behandeld met een experimenteel geneesmiddel of apparaat binnen 30 dagen (90 dagen in het VK) of de gestelde termijn door lokale regelgeving, als dat langer is, voorafgaand aan de screening;
21. Patiënt werkt een nachtdienst en is niet in staat om nachtdienst te vermijden tijdens de

duur van de studie.

22. Patiënt is een medewerker van de Astellas Group, de derde partijen in verband met de studie of de klinische studie team ter plaatse;;* Exclusiecriteria bij Visit 2/Placebo run-in

23. Patiënt heeft een bewezen urineweginfectie (urinecultuur met > 100.000 kve / ml). De patiënt kan worden opgenomen in de studie na een succesvolle behandeling van de urineweginfectie (bevestigd door een laboresultaat van een negatieve urinekweek). Maar, de patiënt opnieuw worden gescreend als het eerste screening bezoek (Bezoek 1b) meer dan 28 dagen geleden is

24. Patiënt heeft een QT-interval > 450 ms of heeft een risico op QT-verlenging (vb. familiegeschiedenis van lange QT-syndroom, hypokaliëmie) of krijgt een medicamenteuze behandeling geassocieerd met QT-verlenging;

25. Patiënt heeft klinisch significante afwijkingen op het 12-lead ECG;

26. Patiënt heeft serumcreatinine > 150 micromol / l, AST en / of ALT > 2x de normale bovengrens, * -GT > 3x de normale bovengrens, of totale bilirubine > 2x de normale bovengrens, zoals beoordeeld in Screening stalen;;* Exclusiecriteria bij Visit 3/Baseline

27. Patiënt had een gemiddelde totale dagelijkse hoeveelheid urine > 3000 ml zoals vastgelegd in de mictiedagboekperiode;

28. Patiënt heeft ernstige hypertensie die wordt gedefinieerd als een zittende gemiddelde systolische bloeddruk bloeddruk * 180 mmHg en / of een gemiddelde diastolische bloeddruk * 110 mmHg.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	08-12-2011
Aantal proefpersonen:	52
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	n.v.t.
Generieke naam:	mirabegron
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	vesicare
Generieke naam:	Solifenacine succinaat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2011
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	EUCTR2010-020601-32-NL
CCMO	NL36487.018.11