

Een gerandomiseerd, gedeeltelijk blind, placebogecontroleerd, klinisch multicenteronderzoek waarin wordt onderzocht welk effect vaginale ringen met een gemiddelde dagelijkse afscheiding van 700 µg nomegestrolacetaat (NOMAC) en 300 µg estradiol (E2), of 900 µg nomegestrolacetaat (NOMAC) en 300 µg estriadol (E2), of 100 µg etonogestrel (ENG) en 300 µg E2, of 125 µg etonogestrel (ENG) en 300 µg E2 op primaire dysmenorroe hebben.

Gepubliceerd: 05-09-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het doel van het onderzoek is ten minste één Next Generation Ring identificeren die klinisch relevante behandelingseffectiviteit vertoont: • bij het verlichten van primaire dysmenorroe, hetgeen tot uiting komt in een statistisch significant hogere...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36928

Bron

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

pijn en/of krampen tijdens de menstruatie

Aandoening

primaire dysmenorroe + reproductive system and breast disorders (menstrual cycle and uterine bleeding disorders)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: MK8342B, Primaire dysmenorroe, Vaginale ring

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire effectiviteitseindpunt is de verandering van de menstruatiekrampscore, gebaseerd op punt #10 van het MDQ, van de baseline ten opzichte van het tweede, beoogde moment van bloeden tijdens de behandeling.

Het primaire effectiviteitseindpunt hangt samen met de primaire doelstelling van het onderzoek.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire effectiviteitseindpunten worden berekend van de baseline tot en

met het tweede, beoogde moment van bloeden tijdens de behandeling en omvatten:

- totale gemiddelde impactscore van de baseline tot en met het tweede, beoogde moment van bloeden tijdens de behandeling (de totale gemiddelde impactscore wordt gedefinieerd als het gemiddelde van de som van de dagelijkse antwoorden op vragen 5,7,8 en 9 in de DysDD)
- totaal aantal geslikte ibuprofen-tabletten
- aantal dagen waarop ibuprofen is geslikt

De secundaire effectiviteitseindpunten zullen op dezelfde manier worden geanalyseerd als de primaire variabele.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

NOMAC-E2

De NOMAC-E2 vaginale ring wordt door Merck bestudeerd om de werkzaamheid ervan als anticonceptiemethode te evalueren. De vaginale ring is een gecombineerde vaginale anticonceptivering die de progestatieve stof nomegestrolacetaat (NOMAC) en 17-beta estradiol (E2) bevat. NOMAC alleen (onder de naam Lutenyl® 5 mg, en Lutenyl® 3,75 mg) en NOMAC in combinatie met E2 (onder de naam Naemis® 3,75 mg + 1,5 mg) zijn op het gebied van hormonale vervangingstherapie (HRT) goedgekeurd voor vrouwen vóór en na de overgang. Estradiol is een geslachtshormoon, dat dezelfde werking heeft als het van nature in vrouwen geproduceerde oestrogeen. Estradiol is een goedgekeurd geneesmiddel voor de behandeling van opvliegers en andere symptomen van de overgang. Verder zijn NOMAC en estradiol allebei bestanddelen van een goedgekeurd oraal anticonceptiemiddel (Zoely® / IOA®).

Sinds mei 2012 is NOMAC-E2 in de vorm van een vaginale ring door 71 vrouwelijke proefpersonen tussen de 18 en 45 jaar gebruikt in klinische onderzoeken. In dit onderzoek zijn er meerdere doses NOMAC tussen de 900 microgram (µg) en 2000 µg per dag, en E2 tussen de 50 µg en 300 µg per dag toegediend aan gezonde vrouwelijke proefpersonen zonder problemen wat veiligheid betreft.

ENG-E2

De ENG-E2 vaginale ring wordt door Merck bestudeerd om de werkzaamheid ervan

als voorbehoedsmiddel te evalueren. De vaginale ring bevat etonogestrel (ENG) en 17-beta estradiol (E2). ENG is een synthetisch geslachtshormoon dat een bestanddeel van meerdere goedgekeurde voorbehoedsmiddelen vormt. E2 is een geslachtshormoon, dat dezelfde werking heeft als het van nature in vrouwen geproduceerde oestrogeen. E2 is een goedgekeurd geneesmiddel voor de behandeling van opvliegers en andere symptomen van de overgang. Verder vormt E2 een bestanddeel van een goedgekeurd oraal voorbehoedsmiddel.

Sinds mei 2012 is ENG-E2 in de vorm van een vaginale ring door 15 vrouwelijke proefpersonen tussen de 18 en 45 jaar gebruikt in een klinisch onderzoek. De proefpersonen kregen ENG 120 microgram (μg) per dag met E2 200 μg per dag toegediend zonder problemen wat veiligheid betreft.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is ten minste één Next Generation Ring identificeren die klinisch relevante behandelingseffectiviteit vertoont:

- bij het verlichten van primaire dysmenorroe, hetgeen tot uiting komt in een statistisch significant hogere reductie (in vergelijking met de baseline) van de gemiddelde pijnscore op het gebied van menstruatiekrampen in vergelijking met het placebo.

Het onderzoek is een succes als ten minste één behandeling aan de primaire doelstelling voldoet.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, gedeeltelijk blind, multicenteronderzoek naar vaginale ringen met een gemiddelde dagelijkse afscheiding van 700 μg nomegestrolacetaat (NOMAC) en 300 μg estradiol (E2), of 900 μg nomegestrolacetaat (NOMAC) en 300 μg estradiol (E2), of 100 μg etonogestrel (ENG) en 300 μg E2, of 125 μg etonogestrel (ENG) en 300 μg E2 bij vrouwelijke deelnemers met primaire dysmenorroe.

De onderzoeksopzet sluit aan bij de indicatie waarnaar onderzoek wordt gedaan. Het onderzoek wordt uitgevoerd met behulp van gevalideerde methoden op het gebied van datacollectie, -analyse en -evaluatie.

Elke deelnemer doet ongeveer 5 maanden mee aan het onderzoek, vanaf het moment dat de deelnemer aan het begin van het screeningsbezoek het toestemmingsformulier (Informed Consent Form, ICF) ondertekent tot aan het laatste bezoek. Nadat een deelnemer tijdens de screeningperiode een baseline-, spontane, onbehandelde menstruatiecycclus heeft gehad, die aan elk einde van de cycclus wordt begrensd door een spontane menstruatie, ondergaat deze gedurende een periode van ongeveer 56 dagen (twee behandelingscyclussen van 28 dagen) een toegewezen behandeling. Na afloop van de behandeling wordt elke deelnemer ter controle nog minstens 14 dagen gevolgd en in deze periode wordt ook het

afsluitende bezoek (bezoek 5) gepland.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De nomegestrolacetaat (NOMAC) vaginale anticonceptiering (NOMAC-E2-CVR) is een volledig van EVA (ethyleenvinylacetaat) gemaakte vaginale ring die estradiol (E2) bevat en dagelijks gemiddeld 700 µg NOMAC en 300 µg E2, of 900 µg NOMAC en 300 µg E2 afscheidt. De vaginale anticonceptiering (ENG-E2-CVR) met etonogestrel (ENG) is ook geheel van EVA gemaakt, bevat E2 en scheidt dagelijks gemiddeld 100 µg ENG en 300 µg E2, of 125 µg ENG en 300 µg E2 af. De vaginale placeboring (PBO-CVR) is helemaal van EVA gemaakt en bevat geen werkzame bestanddelen. Elk onderzoeksgeneesmiddel (NOMAC-E2, ENG-E2, of Placebo) wordt gedurende twee periodes van 28 dagen toegediend, waarbij in elke periode (behandelingscyclus) de vaginale ring 21 dagen wordt gebruikt en daarna 7 dagen niet.

Inschatting van belasting en risico

ENG-E2

De algemene voordelen en risico's van gecombineerde hormonale anticonceptiemiddelen, waaronder NuvaRing® en Zoely®, zijn ook van toepassing op de ENG-E2 vaginale ring. De algemene COC-contra-indicaties en de in de samenvatting van de productkenmerken vermelde waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen zijn daarom beide van toepassing. Hierin wordt onder andere gewaarschuwd voor het risico op complicaties in de bloedsomloop (VTE) en tumoren in de borst, baarmoederhals en lever. Als een vrouw een van de volgende aandoeningen heeft, kan ze de ENG-E2 vaginale ring mogelijk niet op de juiste manier inbrengen of kan ze deze verliezen: baarmoederverzakking, cystokèle en/of rectokèle, of ernstige of chronische obstipatie. ENG is het bestanddeel dat primair verantwoordelijk is voor het verhinderen van de ovulatie. Door gelijktijdige toediening van EE en ENG in NuvaRing® komen er verhoogde concentraties SHBG vrij, die op hun beurt weer voor hogere serumwaardes in niet-gebonden (biologisch beschikbaar) ENG zorgen. E2 veroorzaakt veel minder globuline die zich aan geslachtshormonen bindt en daarom is de verwachting dat de serumwaardes van biologisch beschikbaar ENG bij gebruik van de ENG-E2 vaginale ring hoger zullen zijn. De ENG-E2 vaginale ring heeft derhalve een goed contraceptief effect.

NOMAC-E2

De algemene voordelen en risico's van gecombineerde hormonale anticonceptiemiddelen, waaronder het orale NOMAC-E2 anticonceptiemiddel en NuvaRing®, zijn van toepassing op de NOMAC-E2 vaginale ring. De algemene COC-contra-indicaties en de in de samenvatting van de productkenmerken vermelde waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen zijn daarom beide van toepassing. Hierin wordt onder andere gewaarschuwd voor het risico op complicaties in de bloedsomloop (VTE) en tumoren in de borst, baarmoederhals en lever. Als een vrouw een van de volgende aandoeningen heeft, kan ze de NOMAC-E2 vaginale ring mogelijk niet op de juiste manier inbrengen of kan ze deze verliezen:

baarmoederverzakking, cystokèle en/of rectokèle, of ernstige of chronische obstipatie.

NOMAC is het bestanddeel dat primair verantwoordelijk is voor het verhinderen van de ovulatie. Op basis van data uit het eerdere NOMAC-E2 vaginale ringonderzoek (P307001) wordt aangenomen dat de dosis NOMAC (900 µg/dag) voldoende is om de ovulatie te onderdrukken. Er zullen in de toekomst aanvullende onderzoeken worden uitgevoerd naar de contraceptieve effectiviteit. Er zijn tot op heden nog geen effectiviteitsonderzoeken met de formuleringen van de NOMAC-E2 vaginale ring uitgevoerd en daarom kan de contraceptieve effectiviteit nog niet worden vastgesteld. Deelnemers moeten daarom tijdens het onderzoek adequate barrière-anticonceptiemiddelen, zoals condooms, gebruiken.

Algemeen

NuvaRing® heeft geen nadelige gevolgen voor de baarmoederhals, vagina en het baarmoederslijmvlies, noch had NuvaRing® een negatief effect op de botmassa.

Op basis van ervaringen met NuvaRing® en anticonceptiemiddelen die NOMAC-E2 bevatten is de verwachting dat vruchtbaarheid snel zal terugkeren nadat het gebruik van de ENG-E2 vaginale ring is stopgezet.

Interactieonderzoeken met NuvaRing® hebben uitgewezen dat vaginaal toegediende antimycotica, spermiciden en breedspectrumantibiotica de anticonceptieve werking en veiligheid van NuvaRing® niet schaden en dat het gebruik van tampons geen invloed heeft op de concentratie hormonen die NuvaRing® afscheidt. Naar verwachting zal dit ook op de ENG-E2 en NOMAC-E2 vaginale ring van toepassing zijn. Om elke mogelijke interactie uit te sluiten was/is het tijdens het afgeronde onderzoek 07931 en geplande onderzoeken niet toegestaan deze geneesmiddelen tegelijkertijd te gebruiken.

Contactpersonen

Publiek

Merck Sharp & Dohme (MSD)

One Merck Drive 1
Whitehouse Station, NJ 08889-0100
US

Wetenschappelijk

Merck Sharp & Dohme (MSD)

One Merck Drive 1
Whitehouse Station, NJ 08889-0100
US

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)

1. De deelnemer moet bereid en in staat zijn schriftelijk toestemming voor deelname aan het onderzoek te verlenen.
2. De deelnemer moet vrouw zijn.
3. De deelnemer moet tussen de ≥ 18 en ≤ 50 jaar oud zijn.
4. De deelnemer moet een body mass index (BMI) ≥ 18 en ≤ 35 hebben.
5. Bij de deelnemer moet primaire dysmenorroe zijn vastgesteld, die wordt gekarakteriseerd door menstruatiepijn zonder dat daar in het bekken aantoonbare oorzaken voor zijn gevonden (bijv. endometriose, fibromen, adnexitis).
6. Elke seksueel actieve deelnemer die een kind kan dragen moet instemmen om gedurende de hele screenings-, behandelings- en nabehandelperiode tot het afsluitende onderzoeksbezoek condooms te gebruiken als anticonceptiemiddel, tenzij zij of haar partner door middel van een chirurgische ingreep is gesteriliseerd.
7. Deelnemers die op het moment van het screeningsbezoek een hormonaal anticonceptiemiddel (gecombineerd of volledig uit progestine bestaand) of een niet-hormonaal spiraaltje in de baarmoeder (IUD) gebruiken, moeten bereid zijn hiermee te stoppen.
8. De deelnemer heeft reguliere menstruatiecyclussen van 24 tot 35 dagen, waarbij er tussen de individuele cyclussen een variatie van ± 3 dagen is toegestaan (wordt bevestigd tijdens het randomisatiebezoek na afloop van een baseline-menstruatiecyclus).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De deelnemer heeft een contra-indicatie voor het gebruik van anticonceptiesteroïden.
2. De deelnemer heeft secundaire dysmenorroe - d.w.z. menstratiepijn waarvoor in het bekken aantoonbare oorzaken zijn gevonden (bijv. endometriose, fibromen, adnexitis).
3. De deelnemer heeft op het moment van het screeningsbezoek geen spontane menstruatie gehad die op een bevalling of abortus volgde.
4. De deelnemer geeft borstvoeding of heeft op het moment van het screeningsbezoek nog geen spontane menstruatie gehad nadat ze het geven van borstvoeding heeft afgerond.
7. De deelnemer heeft voor het ondertekenen van het toestemmingsformulier een verleden van ≤ 5 jaar met kwaadaardige tumoren, met uitzondering van adequaat behandeld basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom, en plaatselijke (carcinoma in situ) baarmoederhalskanker.
8. Er zijn in een periode van 6 maanden voor het screeningsbezoek afwijkingen in het baarmoederhalsuitstrijkje van de deelnemer geconstateerd.
10. De deelnemer consumeert op regelmatige basis >2 glazen alcohol per dag of >14 glazen alcohol per week, of doet aan comazuipen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-02-2013
Aantal proefpersonen:	35
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	niet van toepassing
Generieke naam:	etonogestrel - 17 β -estradiol contraceptieve vaginale ring
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	niet van toepassing
Generieke naam:	nomegestrol acetaat - 17 β -estradiol contraceptieve vaginale ring
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	niet van toepassing
Generieke naam:	Placeboacetaat vaginale ring

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-10-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2013
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	EUCTR2012-002449-40-NL
CCMO	NL41841.056.12
Ander register	Nog niet bekend