

Een multicentrisch, gerandomiseerd, gedeeltelijk geblindeerd, fase-IIb-dosisbepalingsonderzoek van de ovariumfunctie, het vaginale bloedingspatroon en de farmacokinetische eigenschappen geassocieerd met het gebruik van gecombineerde vaginale ringen die 17*-oestradiol afgeven plus drie verschillende doses nomegestrolacetaat of etonogestrel bij gezonde vrouwen in de leeftijd van 18-35 jaar

Gepubliceerd: 24-09-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Primaire onderzoeksdoelstelling is het identificeren van tenminste één NGR die al het volgende aantoonst: 1. remming van de ovulatie 2. Cycluscontrole die niet minder is dan die met de NuvaRing®, beoordeeld op basis van het voorkomen van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37236

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Volgende generatie ring (NGR) studie

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

anticonceptie, geboorte beperking

Aandoening

anticonceptie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anticonceptie, doserings bepaling, geboorte beperking

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Identificeren van tenminste één NGR die al het volgende aantoont:

1. Remming van de ovulatie, die als bevestigd wordt beschouwd als in de subset proefpersonen voor wie de test zal worden uitgevoerd ovulatie wordt waargenomen bij minder dan 15% van de proefpersonen op elk moment tijdens de 3 behandelingscycli van het onderzoek. Ovulatie wordt gedefinieerd als twee of meer achtereenvolgende progesteronconcentraties > 16 nmol/l binnen 5 dagen, ondersteund door bewijs van de ovulatie via echografie. OPMERKING: Bewijs van de ovulatie via echografie wordt gedefinieerd als een follikelruptuur of de

voorafgaande aanwezigheid van een follikelachtige structuur met een grootte van > 15 mm.

2. Cycluscontrole die niet minder is dan die met de NuvaRing®, beoordeeld op basis van het voorkomen van doorbraakbloeding en spotting (BTB-S) tijdens behandelingscyclus 3

Aangenomen wordt dat remming van ovulatie grotendeels wordt behaald door alle geteste NGRs. Daarom is de studie gericht op het toetsen van de NGRs op basis van hun cyclus controle. Een subgroep van 20 proefpersonen per behandelingsarm zal echografie en hormonale evaluaties ondergaan om ovulatie-inhibitie te bepalen. De meest relevante cyclus regelparameter is voorkomen van ongeplande of doorbraak bloedingen (BTB-S). Treatment Cyclus 3 is bekend voorspellend te zijn voor het bloedings patroon over een langere periode, en geschikt voor het vergelijken van toedieningsdoseringen.

Secundaire uitkomstmaten

1.

Beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van de NGR*s vergeleken met NuvaRing®

2.

Beoordeling van de effecten van de NGR*s op farmacodynamische (PD) parameters; endometriumdikte zoals gemeten via

transvaginale echografie en cervixmucoseigenschappen (in een subset

proefpersonen die zullen worden getest)

3.

Meting van PD-parameters; follikelstimulerend hormoon (FSH), luteïniserend hormoon (LH), en progesteronspiegels (in een subset proefpersonen die zullen worden getest)

4.

Farmacokinetische (PK) beoordeling, waaronder spiegels van oestradiol (E2), estron (E1) en estronsulfaat (E1-sulfaat), alsmede ENG-, NOMAC- en SHBG-spiegels, voor het karakteriseren van hun farmacokinetisch profiel en ter ondersteuning van toekomstige PK-PD modellering en simulatie ter ondersteuning van de keuze van de dosis voor verdere klinische ontwikkeling (in een subset proefpersonen die zullen worden getest)

5.

Beoordeling van de geplande incidentie, duur en intensiteit van (onttrekkings-) bloeding bij de NGR*s vergeleken met NuvaRing® tijdens behandelingscyclus 2, om te onderzoeken of tenminste één NGR kan worden bepaald die kortere en/of lichtere onttrekkingsbloedingsepisoden induceert dan NuvaRing®

6.

De beoordeling van aanvullende cycluscontroleparameters, zoals duur en intensiteit van ongeplande (doorbraak)bloeding en spotting met de NGR*s vergeleken met NuvaRing® tijdens behandelingscyclus 3 (minimaal één NGR die kortere en/of lichtere doorbraakbloedings- en spotting-episoden induceert dan NuvaRing® kan worden geïdentificeerd)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Vanaf het begin van 2012 biedt NuvaRing® de laagste blootstelling aan EE van alle gecombineerde hormonale anticonceptiva beschikbaar en wordt klinisch gekenmerkt door uitstekende cyclus controle en hoge contraceptieve werkzaamheid. Echter, vaginale ring formulerings die het natuurlijke oestrogeen 17 β -estradiol (E2) bevatten dat identiek is aan het oestrogeen uit de eierstokken van vruchtbare vrouwen tijdens een normale menstruele cyclus kan een aantal voordelen hebben t.o.v. het synthetische oestrogeen EE. Recentelijk is E2 succesvol ontwikkeld voor gebruik in combinatie met orale anticonceptiva progestageen dienogest (Qlaira®), en het progestageen nomogestrel acetaat (Zoely®). Vergeleken met orale toediening wordt verwacht dat vaginale toediening van E2 leidt tot efficiëntere drug delivery (hoge absolute biologische beschikbaarheid), een gecontroleerde laag gestage farmacokinetische profiel (dat wil zeggen, afwezigheid van dagelijkse pieken en dalen), en een farmacodynamische / metabolische profiel dat meer lijkt op de fysiologische situatie bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Bovendien kan vaginale toediening voordelen bieden boven orale toediening in termen van efficiënt drug delivery in het endometrium.

In deze studie worden de werkzaamheid en veiligheid van 3 vaginale ringen die 500, 700, of 900 ug / dag van het progestageen nomegestrol acetaat (NOMAC) en 300 ug / dag oestrogeen E2 vrijgeven en 3 vaginale ringen die 75, 100 of 125 ug / dag progestageen etonogestrel (ENG) en 300 ug / dag oestrogeen E2, getest in de loop van drie 28-daagse behandelingscycli. Elk van deze zes behandelingsgroepen wordt aangeduid als "Next Generation Ring" (NGR) armen. Daarnaast zal een 7e dosis groep functioneren als een actieve controle met NuvaRing®, die 120 ug / dag ENG en 15 microgram / dag EE vrijgeeft. Het is niet mogelijk om betrouwbaar vooraf te voorspellen of ENG of NOMAC beter is in combinatie met E2 in een vaginale ring, of die dosis of welke dosis van ENG of NOMAC de beste combinatie op levert van werkzaamheid en veiligheid, vandaar de noodzaak om deze dose-finding studie uit te voeren.

Doel van het onderzoek

Primaire onderzoeksdoelstelling is het identificeren van tenminste één NGR die al het volgende aantoont:

1. remming van de ovulatie
2. Cycluscontrole die niet minder is dan die met de NuvaRing®, beoordeeld op basis van het voorkomen van doorbraakbloeding en spotting (BTB-S) tijdens

behandelingscyclus 3.

Het onderzoek zal als succesvol worden beschouwd als tenminste één NGR voldoet aan beide co-primaire doelstellingen.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, actief gecontroleerd, in parallelle groepen uitgevoerd, multicentrisch, gedeeltelijk geblindeerd onderzoek van NOMAC-E2, ENG-E2 en NuvaRing® bij gezonde volwassen vrouwen met cycli tussen de 24 en 35 dagen, waarbij een intra-individueel verschil van ± 3 dagen is toegestaan.

Elke proefpersoon neemt aan het onderzoek deel gedurende 154 dagen (22 weken) vanaf het moment waarop de proefpersoon het informatie- en toestemmingsformulier (ICF) ondertekent tot en met het laatste contact. Na een baseline spontane menstruatiecyclus krijgt elke proefpersoon een behandeling toegewezen gedurende ongeveer 84 dagen (drie behandelingscycli van 28 dagen). Het laatste bezoek is gepland 8 dagen na het voltooiën van de 28 dagen durende behandelingscyclus (een venster van + 7 dagen is voor dit bezoek toegestaan).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Drie 28 dagen behandelings cycli met een vaginale ring.

Inschatting van belasting en risico

De studie duurt in totaal ongeveer 22 weken, gedurende welke tijd de patiënten het studiecentrum drie keer bezoeken. Ze ontvangen, hetzij een van de zes onderzochte vaginale ringen of een vaginale ring die momenteel verkrijgbaar is op recept.

De patiënten in de sub studie wordt gevraagd om vaker terug te keren naar de kliniek voor echo's en PK / PD monsters.

De lasten en risico's voor de patiënt wordt gedacht in perspectief te staan tot de aard van de studie. Meer informatie over de risico's en belasting zijn te vinden in de patiënt informatie.

Elke patient zal tijdens de studie en gedurende tot ten minste 14 dagen na verwijdering van de laatste vaginale ring gevolgd worden voor bijwerkingen wanneer de laatste studie visite plaats vind. In en exclusie criteria zijn zijn zorgvuldig geselecteerd om de patiënt risico's te minimaliseren.

Contactpersonen

Publiek

Merck Sharp & Dohme (MSD)

One Merck Drive 1
Whitehouse station NJ 08889
US

Wetenschappelijk

Merck Sharp & Dohme (MSD)

One Merck Drive 1
Whitehouse station NJ 08889
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)

Elke proefpersoon moet een gezonde vrouw zijn in de leeftijd van 18-35 jaar met cycli tussen 24 en 35 dagen, waarbij een intra-individuele afwijking van ± 3 dagen is toegestaan, die bereid is condooms te gebruiken als anticonceptie gedurende het gehele onderzoek (tenzij zij of haar partner chirurgisch is gesteriliseerd).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patient heeft een van de volgende contra indicaties voor het gebruik van anticonceptie middelen; Steroiden

- Aanwezigheid of geschiedenis van veneuze of arteriele thrombotische/thromboembolische voorvallen (bijvoorbeeld diepe veneuze thrombose, longembolie, myocardinfarct) of van een cerebrovasculair event);
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van prodromale aandoening (bijvoorbeeld transient ischaemic attack, angina pectoris);
- Geschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen;
- Diabetes mellitus met vasculaire symptomen;
- De aanwezigheid van een ernstige - of meerdere risicofactoren voor veneuze of arteriele trombose (ter beoordeling van de onderzoeker);
- Ernstige dyslipoproteïnemie;
- Ernstige hypertensie;
- Erfelijke of verworven predispositie voor veneuze of arteriele trombose, zoals bekende APC resistentie, antitrombine-bekend III deficiency, bekende proteïne C-deficiëntie, proteïne-S-deficiëntie bekend, bekend hyperhomocysteinemie en bekende antifosfolipiden antilichamen (anti-cardiolipine antilichamen, lupus anticoagulans);
- Pancreatitis of een voorgeschiedenis daarvan, indien geassocieerd met ernstige hypertriglyceridemie;
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn;
- Aanwezigheid of voorgeschiedenis van levertumoren (goedaardig of kwaadaardig);
- Bekende of vermoede geslachtshormonen-maligne aandoeningen (bijvoorbeeld van de geslachtsorganen of de borsten);
- Niet-gediagnosticeerde vaginale bloedingen;
- Bekende of vermoede zwangerschap;
- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor een van de hulpstoffen van het onderzochte product.;

2. De vrijwilliger heeft niet spontane menstruatie na een bevalling of abortus in de screening bezoek.;

3. De vrijwilliger geeft borstvoeding of heeft nog geen spontane menstruatie gehad na voltooiing van borstvoeding bij het screening bezoek.;

4. De vrijwilliger heeft deelgenomen aan een experimenteel geneesmiddel studie in de laatste 30 dagen voorafgaand aan de screening bezoek.;

5. De vrijwilliger heeft een geschiedenis van maligniteit * 5 jaar voorafgaand aan de ondertekening van de geïnformeerde toestemming, met uitzondering van adequaat behandeld basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom huidkanker, of in situ baarmoederhalskanker.;

6. De vrijwilliger had een gedocumenteerd afwijkend resultaat van het uitstrijkje binnen 6 maanden voorafgaand aan het screening bezoek.;

7. De vrijwilliger is een gebruiker van recreatieve of illegale drugs, of heeft een recente geschiedenis van drugsmisbruik.;

8. De vrijwilliger verbruikt routinematig > 2 alcoholische dranken per dag of > 14 alcoholische drankjes per week, of houdt zich bezig met binge drinken. ;

9. De vrijwilliger heeft een allergie / gevoeligheid voor onderzoek producten of de hulpstoffen.;

10. De vrijwilliger is gesteriliseerd met behulp van een eileider occlusie-inrichting (bijvoorbeeld de Essure-methode). OPMERKING: vrijwilligers die chirurgisch gesteriliseerd zijn met intacte ovariële functie komen in aanmerking voor deze studie.;

11. De vrijwilliger is betrokken bij de studie bij de onderzoekstelling of sponsor als personeel of een familielid. ;

12. De vrijwilliger ontvangt, of heeft ontvangen, binnen 2 maanden voor het screening bezoek, geslachtshormonen voor enig ander doel dan anticonceptie, of injecteerbare hormonale anticonceptie binnen 6 maanden voorafgaand aan de screening.;

13. De vrijwilliger heeft een behandeling als aangegeven in tabel 2 ontvangen recenter dan de aangegeven uitspoelperiode of een behandeling uit tabel 2 blijven ontvangen gedurende de huidige proef.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	17-12-2012
Aantal proefpersonen:	184
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ENG-E2
Generieke naam:	nvt
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NOMAC-E2
Generieke naam:	nvt
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NuvaRing
Generieke naam:	nvt
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	24-09-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2012
Soort:	Eerste indiening
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	EUCTR2012-002459-41-NL
CCMO	NL41832.056.12