

Een dubbelblind, gerandomiseerd, multicenter parallelgroeponderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van Mirabegron in vergelijking met Solifenacine bij proefpersonen met een overactieve blaas (OAB) die zijn behandeld met antimuscarinica en ontevreden zijn vanwege gebrek aan werkzaamheid.

Gepubliceerd: 14-05-2012 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

Het beoordelen van de werkzaamheid van Mirabegron 50 mg versus Solifenacine 5 mg bij de behandeling van proefpersonen met OAB die ontevreden waren over hun behandeling vanwege gebrek aan werkzaamheid.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37799

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BEYOND studie

Aandoening

- Blaas- en blaashalsaandoeningen (excl. stenen)

Synoniemen aandoening

Overactieve blaas; aandrang en aandrang-incontinentie; frequent plassen.

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astellas Pharma B.V.

Overige ondersteuning: Astellas Pharma Europe Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Mirabegron, Overactieve blaas, Solifenacine, Werkzaamheid

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

- Verandering vanaf baseline in het gemiddelde aantal micties per 24 uur, op basis van een mictiedagboek van 3 dagen

Secundaire uitkomstmaten

- Aandeel van de proefpersonen die tijdens de dubbelblinde behandelingsperiode ten minste één van de volgende tijdens de behandeling optredende ongewenste voorvallen melden: droge mond, obstipatie of wazig zien.

Andere secundaire onderzoeksvariabelen:

I. Verandering vanaf baseline in het gemiddelde aantal episodes van incontinentie per 24 uur

II. Verandering vanaf baseline in het gemiddelde aantal episodes van aandrang-incontinentie per 24 uur

III. Verandering vanaf baseline in het gemiddelde aantal aandrang-episodes (graad 3 of 4) per 24 uur

IV. Verandering vanaf baseline in het gemiddelde niveau van aandrang

V. Verandering vanaf baseline in het gemiddelde aantal per 24 uur gebruikte

incontinentie materiaal

VI. Verandering vanaf baseline in het gemiddelde aantal nocturie-episodes per

24 uur

VII. Percentage van de proefpersonen met een afname van 50% in het gemiddelde
aantal incontinentie-episodes per 24 uur

VIII. Percentage van de proefpersonen met geen enkele incontinentie-episode per
24 uur die bij baseline incontinent waren

IX. Verandering vanaf baseline in totale Euroqol EQ-5D-score (en scores op
subschalen)

X. Verandering vanaf baseline in totale OABq-score (en score op subschaal)

XI. Verandering vanaf baseline in TS-VAS-score en de Likert-schaal m.b.t.
tevredenheid over de behandeling

XII. Percentage van de proefpersonen met ≥ 1 -6 punten verbetering vanaf
baseline op de Likert-schaal m.b.t. tevredenheid over de behandeling

XIII. Percentage van de proefpersonen met < 8 micties per 24 uur

XIV. Verandering vanaf baseline in PPBC-scores

XV. Percentage van de proefpersonen met ≥ 1 punt verbetering
vanaf baseline in PPBC

XVI. Percentage van de proefpersonen met een belangrijke (≥ 2 punt) verbetering
vanaf baseline in PPBC

Veiligheidsvariabelen

I. Percentage van de proefpersonen die tijdens de dubbelblinde

behandelingsperiode ten minste één van de volgende tijdens de behandeling

optredende ongewenste voorvallen melden: droge mond, obstipatie of wazig zien

II. Incidentie en ernst van ongewenste voorvallen

III. Verandering vanaf baseline in vitale functies, ECG*s en

laboratoriumbepalingen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het overactieve blaas (OAB) syndroom wordt door de International Continence Society (ICS) gedefinieerd als aandrang met of zonder aandrang-incontinentie, doorgaans met verhoogde frequentie overdag en nocturie. Het fundamentele symptoom is aandrang, wat algemeen wordt beschouwd als de aanleiding voor andere urologische symptomen. Aandrang is een plotselinge zeer sterke wens om te urineren, wat moeilijk uit te stellen is. Deze urologische symptomen kunnen een aanzienlijke negatieve impact hebben op iemands kwaliteit van leven, wat doorgaans resulteert in schaamte en verlies van waardigheid, wat consequenties kan hebben voor relaties, intimiteit en zelfbeeld.

Uit populatiegebaseerde onderzoeken is gebleken dat OAB een veel voorkomende aandoening is. Bij een dwarsdoorsnede-onderzoek onder 19.165 volwassenen in Canada, Duitsland, Italië, Zweden en het Verenigd Koninkrijk (het EPIC-onderzoek) werd een algehele OAB-prevalentie van 11,8% gemeld. De algehele frequentie was bij mannen en vrouwen vergelijkbaar en nam toe met de leeftijd; aandrang werd bij 19,1% van de mannen en 18,3% van de vrouwen van 60 jaar of ouder gemeld.

Het correct functioneren van de urineblaas vereist uitgebalanceerde en sequentiële activiteit van gladde spieren in de verschillende blaasonderdelen, wat ten dele onder controle staat van het sympathische autonome zenuwstelsel (waaronder de hypogastrische zenuw) en het parasympathische stelsel (via de bekkenzenuw). De aansturing van deze zenuwen verloopt voornamelijk via adrenerge en muscarine-receptoren en staat onder controle van het pontine mictiecentrum in de hersenen. Stimulatie van muscarine-receptoren faciliteert urinelozing door contractie van de detrusor, terwijl activatie van bèta-Adrenoreceptor (AR*s) in de blaas urine-opslag faciliteert door afvlakking en verlenging van de blaasbasis.

De voornaamste behandelingsopties voor OAB zijn conservatieve behandeling (bijv. blaastraining) en farmacotherapie, of een combinatie van beide. De voornaamste farmacologische behandeling voor OAB is het gebruik van muscarine-receptorblokker (antimuscarinicum). Hoewel de pathofysiologie van OAB nog niet volledig is opgehelderd, is het waarschijnlijk dat antimuscarinica werken door remming van het M3-subtype van muscarine-receptoren in de urineblaas. Dit leidt tot een afname van onwillekeurige detrusorcontracties en verhoogde blaasvulling, waardoor opslagsymptomen (frequent urineren, nocturie, aandrang en aandrang-incontinentie) afnemen. Solifenacine, oxybutynine en tolterodine zijn de meest gebruikte antimuscarinica bij de behandeling van OAB. Muscarine-receptoren worden ook aangetroffen in andere weefsels, zoals de speekselklier, de darm en het oog, wat betekent dat het gebruik van antimuscarinica ongewenste voorvallen van het anticholinerge type (zoals een droge mond, obstipatie en wazig zien) teweeg kan brengen. Hiervan wordt een droge mond het vaakst gemeld en dit is de belangrijkste reden voor stopzetting van deze middelen. De ontwikkeling van geneesmiddelen met een ander werkingsmechanisme dan de antimuscarinica kan derhalve resulteren in behandelingsopties met een betere voordeel/risico-verhouding dan de op dit moment beschikbare middelen.

Uit in vitro orgaanstudies bleek dat relaxatie van de gladde spieren in trigonum en blaascorpus werd gemedieerd door activatie van bèta-AR*s. Er is aangetoond dat bèta-AR*s een rol spelen bij de relaxatie van het gladde spierweefsel van de urineblaasdetrusor. Dit farmacologische effect kon indertijd echter niet therapeutisch worden benut vanwege onvolledige kennis van de heterogeniteit van bèta-AR*s, de overvloed aan bèta 1- en bèta 2-AR*s in cruciale organen als het hart, de bronchiën en de bloedvaten, en het gebrek aan geneesmiddelselectiviteit.

In de menselijke detrusorspier is het bèta 3-AR-subtype dominant, zoals blijkt uit het feit dat de relaxatie van detrusorspierstroken door de bèta-AR-agonist isoprenaline wel kon worden geblokkeerd door bèta 3-AR-antagonisten, maar niet door bèta 1- of bèta 2-AR-antagonisten. Op basis van deze bevindingen wordt aangenomen dat bij mensen detrusorrelaxatie door activatie van sympathische zenuwen voornamelijk wordt gemedieerd via bèta 3-AR. Deze gegevens ondersteunen het idee dat bèta 3-AR*s waarschijnlijk een rol spelen bij het bevorderen van urine-opslag in de blaas en duiden op therapeutisch potentieel voor geneesmiddelen die aangrijpen op bèta 3-AR*s.

Mirabegron is een selectieve agonist voor de menselijke Beta 3-adrenoreceptor ontwikkeld (en op dit moment onder beoordeling van de registratie autoriteiten) voor de behandeling van OAB. Dit is het eerste middel in een nieuwe klasse van geneesmiddelen met een werkingmechanisme dat verschilt van de huidige standaard OAB behandelingen, primair de antimuscarinica.

Doel van het onderzoek

Het beoordelen van de werkzaamheid van Mirabegron 50 mg versus Solifenacine 5

mg bij de behandeling van proefpersonen met OAB die ontevreden waren over hun behandeling vanwege gebrek aan werkzaamheid.

Onderzoeksopzet

Een dubbelblind, gerandomiseerd, multicenter parallelgroeponderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van Mirabegron versus solifenacine. Fase III onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De eerste 2 weken (Placebo Run-in; enkel-blinde periode) ontvangen alle patiënten eenmaal daags, 2 placebo tabletten. Tijdens de 12 weken durende dubbel-blinde onderzoeks periode (direct na afronding van de placebo run-in periode): Ontvangt één behandelgroep eenmaal daags 1 tablet met 5 mg Solifenacine en 1 placebo tablet gedurende 12 weken. De andere behandelgroep ontvangt eenmaal daags 1 tablet met 50 mg Mirabegron en 1 placebo tablet gedurende 12 weken. De deelnemers worden 1:1 gerandomiseerd in één van bovengenoemde behandelgroepen.

Inschatting van belasting en risico

Gedurende de bezoeken ondergaan de proefpersonen de onderstaande handelingen/onderzoeken;

- Interview over medische historie en OAB: Bezoek 1
- Vragen om te stoppen met huidige OAB-medicatie: Bezoek 1
- Stress-incontinentie onderzoek bij vrouwelijke patiënten (hoestprovocatietest): Bezoek 1
- Lichamelijk onderzoek: Bezoek 1 en 5
- Bloedafname: Bezoek 1 en 5
- ECG: Bezoek 1 en 5
- Inleveren urine/onderzoek op infectie: Bezoek 1, 2 en 5.
- Urine zwangerschapstest (bij vrouwelijke patiënten): Alle bezoeken (1 t/m 5)
- Bloeddruk en hartslag meting: Alle bezoeken (1 t/m 5)
- Blaasscan: Bezoek 1
- Uitleg/instructie invullen van patientendagboek: Bezoek 1
- Bijhouden van patiënten dagboek; gedurende 14 weken waarbij elke dag inname studiemedicatie moeten worden bevestigd. En waarbij 3 volledige dagen (dag & nacht) voor elk bezoek alle voorvallen van urineren, aandrang en incontinentie moeten worden bijgehouden.
- Vragenlijsten: 1 vragenlijst bij bezoek 1; 4 vragenlijsten bij bezoek 2 en 5; en 3 vragenlijsten bij bezoek 3 en 4. Vragenlijsten hebben betrekking op de tevredenheid over de behandeling, de aandoening OAB en de impact die dit heeft op de kwaliteit van leven.
- Algemene gezondheidscontrole; Navraag algemene conditie en naar mogelijk bijwerkingen; tijdens alle bezoeken (1 t/m 5).

De risico's voor de proefpersonen tijdens de studie bestaan uit de bijwerkingen van de studiemedicatie en de risico's die bestaan bij een standaard bloedafname.

Bijwerkingen Solifenacine zijn;

- droge mond (zeer vaak), verstopping, wazig zien, misselijkheid, en andere darmklachten.
- Bij de dosering van 5 mg 1x d.d. die in dit onderzoek wordt gebruikt, worden geen ernstige bijwerkingen van het medicijn verwacht.

Bijwerkingen Mirabegron

Tot de belangrijkste potentiële risico's behoren QT-verlenging bij suprathérapeutische doses of bij populaties met hoog risico, verhoogde hartfrequentie bij suprathérapeutische doses, verhoogde bloeddruk bij suprathérapeutische dosis, niet onmiddellijk optredende cutane overgevoelighedsreacties, urine-infecties, indigestie en gewrichtszwelling. Tijdens de klinische ontwikkeling zijn een aantal verschillende doseringen getest waarbij o.b.v. het voordeel/risico profiel de voorgestelde therapeutische dosis 50 mg eenmaal daags is.

Contactpersonen

Publiek

Astellas Pharma B.V.

Elisabethhof 19
2353 EW Leiderdorp
NL

Wetenschappelijk

Astellas Pharma B.V.

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)

1. Patiënt heeft symptomen van OAB (frequent urineren en aandrang met of zonder aandrang-incontinentie) gedurende ≥ 3 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek.
2. Patiënt gebruikt op dit moment ten minste één antimuscarinicum bedoeld om de OAB te behandelen of heeft dit eerder gedaan.
3. De beoordeling van de tevredenheid over de laatste behandeling op de 7-punts Likert-schaal is uiterst, zeer of licht ontevreden, waarbij de belangrijkste oorzaak van de ontevredenheid *onvoldoende verlichting van symptomen van overactieve blaas* is.
4. Patiënt is bereid en in staat om het mictiedagboek en de vragenlijsten correct in te vullen. Zie protocol pagina 38-39 voor alle inclusie criteria.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënt heeft volgens de onderzoeker een klinisch significante blaasuitgangobstructie (BOO)
2. Patiënt heeft neurogene blaas.
3. Patiënt heeft significante stress-incontinentie of gemengde stress-/aandrang-incontinentie waarbij de onderzoeker heeft bepaald dat stress-incontinentie (druk) de dominante factor is (bij vrouwelijke patiënten bevestigd via een hoestprovocatietest).
4. Patiënt heeft een verblijfskatheter of past intermitterende zelfkatheterisatie toe.
5. Patiënt heeft diabetische neuropathie.
6. Patiënt heeft aanwijzingen voor een symptomatische urineweginfectie (urine dipstick wijst aanwezigheid van nitriet uit), chronische ontsteking zoals interstitiële cystitis, blaasstenen, eerdere bestralingstherapie van het bekken of eerdere of huidige kwaadaardige ziekte van de bekkenorganen.
7. Patiënt heeft matige tot ernstige leverinsufficiëntie gedefinieerd als Child-Pugh klasse B of C.
8. Patiënt heeft ernstige nierinsufficiëntie of terminale nierziekte gedefinieerd als $eGFR < 29$ ml/min/1,73 m².

9. Patiënt heeft ernstige ongecontroleerde hypertensie, wat wordt gedefinieerd als een gemiddelde systolische bloeddruk ≥ 180 mm Hg en/of een gemiddelde diastolische bloeddruk ≥ 110 mm Hg in zittende houding.

10. Het laatste antimuscarinicum waarmee de patiënt is behandeld was solifenacine. Zie protocol pagina 39-41 voor alle exclusie criteria.

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:	14-08-2012
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	Mirabegron
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vesicare
Generieke naam:	Solifenacine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-05-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-05-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2011-005713-37-NL
CCMO	NL40185.008.12
Ander register	nog niet bekend