

Een gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van de toevoeging van Mirabegron aan Solifenacine in incontinentie OAB proefpersonen die 4 weken met Solifenacine zijn behandeld en additionele verlichting vragen voor hun OAB symptomen.

Gepubliceerd: 24-07-2013 Laatste bijgewerkt: 23-04-2024

De primaire doelstelling is het onderzoeken van de effectiviteit van solifenacine 5mg plus mirabegron 50 mg (vanaf nu aangeduid als combinatietherapie) versus solifenacine 5mg monotherapie. Secundaire doelstellingen zijn:- Het onderzoeken van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38806

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BESIDE

Aandoening

- Blaas- en blaashalsaandoeningen (excl. stenen)

Synoniemen aandoening

incontinentie, Overactieve blaas

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astellas Pharma B.V.

Overige ondersteuning: Astellas Pharma Europe Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Incontinent, Mirabegron, Overactieve blaas (OAB), Solifenacine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire tijdstip vergelijking voor alle variabelen is tussen het Baseline bezoek (Bezoek 3/Randomization) en het End of Treatment bezoek (bezoek 6).

Primaire variabele:

- Verandering vanaf baseline van het gemiddelde aantal incontinentie episodes

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste Secundaire variabele:

- Verandering vanaf baseline van het gemiddelde aantal micties per 24 uur
- Aantal incontinentie episodes gemeld in het 3-daagse dagboek

Overige secundaire variabelen:

- verandering vanaf baseline van het gemiddelde volume urine per mictie
- verandering vanaf baseline van gemiddelde aantal aandrang

(urge)-incontinentie episodes per 24 uur

- aantal aandrang(urge)-incontinentie episodes gemeld in het 3-daagse dagboek
- verandering vanaf baseline van gemiddelde aantal aandrang(urge)-incontinentie episodes (graad 3 of 4) per 24 uur
- Verandering vanaf baseline van gemiddelde aantal incontinentieverbanden per 24 uur.
- Aantal incontinentieverbanden gerapporteerd in het 3-daagse dagboek
- Verandering vanaf baseline van gemiddelde aantal nycturie episodes gerrapporteerd in het 3-daagse dagboek
- Aantal nycturie episodes gerapporteerd in 3-daagse dagboek
- Percentage deelnemers met ten minste een 50% daling vanaf baseline van het gemiddelde aantal incontinentie-episodes per 24 uur
- Percentage deelnemers met nul incontinentie-episodes per 24 uur bij einde van de behandeling
- Percentage deelnemers met gemiddeld minder dan 8 micties per 24 uur bij einde van de behandeling
- verandering vanaf baseline in totaal EuroQol EQ-5D score (en subschaal scores)
- verandering vanaf baseline in totaal OABq score (en subschaal scores)
- Percentage deelnemers met ten minste een 10-punts verbetering ten opzichte van baseline in OABq subschalen
- verandering vanaf baseline in TS-VAS-score
- verandering vanaf baseline in PPBC scores
- Percentage deelnemers met minimaal een 1-punts verbetering ten opzichte van baseline in PPBC
- Percentage deelnemers met een grote (minstens 2-punts) verbetering ten

opzichte van baseline in PPBC

- Scores van de Patiënt en Clinician Global Impression of Change (PGIC en CGIC)
- Verandering vanaf baseline van vooraf bepaalde tijdstippen (week 4, week 8 en week 12) voor alle hierboven genoemde primaire en secundaire variabelen.

Veiligheids parameters:

- De incidentie en ernst van Treatment Emergent Adverse Events (TEAEs)
- Verandering vanaf baseline van vitale functies, ECG's, PVR en laboratorium uitslagen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Antimuscarinica zijn de steunpilaar voor farmacologische behandeling van OAB. Echter uit voorschrijf gegevens en ervaring uit de klinische praktijk blijkt dat therapietrouw met antimuscarinica een uitdaging is. Een systematische literatuurstudie wijst erop dat de OAB behandeling bij 43-83% van de OAB patiënten binnen de eerste 30 dagen wordt gestopt. Slechte therapietrouw is vooral te wijten aan een onvoldoende verbetering van de symptomen met anticholinerge middelen [Yeaw J et al., 2009], of onaanvaardbare bijwerkingen, voornamelijk droge mond. Dit leidt vaak tot ontevreden patiënten waarvoor slechts zeer beperkte behandelmogelijkheden beschikbaar zijn.

Solifenacine succinaat (Vesicare ®) is een M3 selectief antimuscarinum geregistreerd voor de behandeling van OAB. De aanbevolen startdosering voor solifenacine is 5 mg eenmaal daags met de aanbeveling op te hogen tot 10 mg indien nodig. Solifenacine studies van 12 weken tonen aan dat meer dan 75% van het effect gedurende de 12 weken behandelingsperiode plaatsvindt in week 4. Vandaar dat in eerdere solifenacine studies en in de klinische praktijk, 4 weken het tijdstip is waarop patiënten die extra voordeel vragen een dosisverhoging krijgen aangeboden. Hoewel een dosisverhoging een hogere werkzaamheid biedt, moeten patiënten vaak de toename van bijwerkingen geassocieerd met een hogere dosis antimuscarine tolereren. Dit kan vaak leiden tot patiënten die stoppen met de behandeling of terugkeer naar de oorspronkelijk voorgeschreven dosis van 5 mg solifenacine.

Mirabegron (Betmiga ®), Myrbetriq ®) is de eerste in zijn klasse β_3 AR agonist

die is ontwikkeld voor de behandeling van OAB. Het heeft een ander werkingsmechanisme ten opzichte van de huidige antimuscarinica, door het stimuleren van de β_3 AR in de detrusor spier wat weer leidt tot blaas ontspanning en een vergrote interval (tijdsduur) tussen urinelozingen. Fase III registratie studies hebben aangetoond dat mirabegron effectief is voor de behandeling van OAB, met een effectiviteit die vergelijkbaar is met een algemeen voorgeschreven antimuscarine, tolterodine ER 4 mg. Mirabegron heeft een duidelijk ander verdraagbaarheid profiel ten opzichte van antimuscarinica. De incidentie van droge mond en constipatie, twee van de meest voorkomende en vervelende bijwerkingen geassocieerd met antimuscarine behandeling en vaak een reden onderbreking van de behandeling, waren vergelijkbaar met placebo voor mirabegron 50mg. Voor patiënten die een partiële response hebben op de behandeling met solifenacine 5mg monotherapie gedurende 4 weken, lijkt het redelijk om te onderzoeken of de toevoeging van 50 mg mirabegron aan de solifenacine 5mg, een combinatiebehandeling kan zijn die extra werkzaamheid biedt maar niet de vervelende bijwerkingen geeft die patiënten vaak ervaren met een dosisverhoging naar 10 mg solifenacine. Deze studie heeft tot doel deze vraag te beantwoorden door het evalueren van de combinatie van solifenacine 5mg en 50mg mirabegron in vergelijking met solifenacine 5mg monotherapie, bij het verminderen van incontinentie episodes en micties met behulp van een 3-daagse mictie dagboek.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is het onderzoeken van de effectiviteit van solifenacine 5mg plus mirabegron 50 mg (vanaf nu aangeduid als combinatietherapie) versus solifenacine 5mg monotherapie

Secundaire doelstellingen zijn:

- Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagzaamheid van de combinatietherapie versus solifenacine 5mg en solifenacine 10 mg monotherapie
- Het onderzoeken van de effectiviteit van de combinatietherapie ten opzichte van solifenacine 10mg monotherapie

Onderzoeksopzet

Een gerandomiseerd, dubbelblind, multicentrum Fase IIIb onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid van het toevoegen van Mirabegron aan solifenacine in Incontinentie OAB proefpersonen die Solifenacine ontvangen voor 4 weken en aanvullende verlichting voor hun OAB symptomen vragen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na een twee weken durende "wash-out" periode, zal de proefpersoon beginnen met de 4 weken enkelblinde solifenacine 5mg run-in periode. Na de run-in periode, zullen proefpersonen worden gerandomiseerd naar de dubbelblinde behandeling. Tijdens de dubbelblinde behandelingsperiode worden de volgende behandelingen gegeven in een 1:1:1

randomisatie ratio: • Arm 1: solifenacine 5mg plus mirabegron 25mg oplopend tot 50 mg dd na 4 weken • Arm 2: solifenacine 5mg dd • Arm 3: solifenacine 10mg dd Na de dubbelblinde behandelperiode, komen patiënten in een 2 weken durende enkelblinde safety follow-up periode waarin zij met placebo worden behandeld.

Inschatting van belasting en risico

Tijdens de bezoeken zullen volgende handelingen/onderzoeken plaatsvinden:

- Interview over demografie, medische en OAB historie (bezoek 1)
- Navraag OAB behandeling (ook in het verleden) en vraag te stoppen met huidige OAB-medicatie tijdens (bezoek 1)
- Telefonisch bezoek m.b.t. training elektronisch mictie dagboek: 1 week na bezoek 1
- Lichamelijk onderzoek: Bezoek 1, 3 en 6
- Inleveren urine en onderzoek voor uitsluiting van UWI: Bezoek 1
- Bloeddruk en hartslag meting: Alle bezoeken (behalve bezoek 2)
- Serum zwangerschapstest (alleen voor vrouwen in vruchtbare leeftijd): tijdens bezoek 1.
- Urine zwangerschapstest (alleen voor vrouwen in vruchtbare leeftijd): tijdens bezoek 2 t/m 6
- ECG: Alle bezoeken (behalve bezoek 2)
- Blaasscan voor Post-Voidal-Residue (PVR) meting: Alle bezoeken (behalve bezoek 2)
- Invullen van vragenlijsten over OAB symptomen en kwaliteit van leven; 4 vragenlijsten tijdens bezoek 3, 4 en 5; en 5 vragenlijsten bij bezoek 6.
- Uitleg/instructie invullen van elektronisch patiënt dagboek: bezoek 1
- Bijhouden van een elektronisch patiënt dagboek: 3 dagen voor elk bezoek (behalve voor screening; bezoek 1) dient een dagboek met onder andere alle micties, incontinentie- en urge(aandrang) episodes en uitgeplast volume te worden bijgehouden gedurende 3 hele dagen.
- Om te oefenen en te controleren of het elektronisch mictie dagboek correct wordt ingevuld, dient het elektronisch dagboek door alle proefpersonen tussen Visite 1 en Visite 2 ook twee weken lang te worden bijgehouden voor alle micties, incontinentie- en urge (aandrang) episodes.
- Algemene gezondheidscontrole: Navraag naar algemene conditie en mogelijk bijwerkingen en eventuele veranderingen in co-medicatie tijdens alle bezoeken (1 t/m 7).
- Bloedafname voor standaard hematologie en biochemiebepalingen: Bezoek 1, 3 en 6.

De risico's voor een patiënt tijdens deelname bestaan uit bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie en die risico's van een standaard bloedafname. Zie sectie E9 en E9a voor meer informatie.

Contactpersonen

Publiek

Astellas Pharma B.V.

Sylviusweg 62
Leiden 2333BE
NL

Wetenschappelijk

Astellas Pharma B.V.

Sylviusweg 62
Leiden 2333BE
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 Bij screening bezoek (bezoek 1):

1. Proefpersoon is man of vrouw en ten minste 18 jaar oud;
2. De proefpersoon heeft symptomen van OAB (frequent urineren en aandrang met aandrang-incontinentie) gedurende ≥ 3 maanden voor het screeningsbezoek
3. Een Institutional Review Board (IRB) -/Onafhankelijk Ethisch Commissie goedgekeurde schriftelijke Informed Consent (IC) (en privacy taal volgens nationale regelgeving) is verkregen van de proefpersoon voorafgaand aan elke studie gerelateerde procedure (met

inbegrip van beëindiging van verboden medicatie, indien van toepassing);

4. Vrouwelijke proefpersonen moeten:

- Van niet-vruchtbare leeftijd zijn:

- Post-menopauzaal (gedefinieerd als minstens 1 jaar zonder menstruatie bij afwezigheid van andere plausibele etiologie) voorafgaand aan de screening of

- Gedocumenteerd chirurgisch steriel of status na hysterectomie (minimaal 1 maand voor Screening)

- Of, indien in de vruchtbare leeftijd,

- Moet een negatieve serum zwangerschapstest hebben bij Screening en moet een zeer effectieve methode van anticonceptie gebruiken waaronder orale, ingespoten of ingebrachte hormonale anticonceptiemethoden, plaatsing van een spiraaltje (IUD) of intra-uterien systeem (IUS) of barrière methoden van anticonceptie: condoom of occlusieve cap (diafragma of cervicale /afsluitings caps) met zaaddodend schuim / gel / film / creme / zetpil. Anticonceptie moet worden uitgeoefend vanaf het Screening bezoek, gedurende de studie periode en gedurende 28 dagen na de laatste toediening van de studiemedicatie;

5. Vrouwelijke proefpersonen mogen geen borstvoeding geven bij screening of tijdens de studie periode en gedurende 28 dagen na de laatste toediening van de studiemedicatie;

6. Vrouwelijke proefpersonen mogen geen eicellen doneren vanaf de Screening en gedurende de studie periode en gedurende 28 dagen na de laatste toediening van de studiemedicatie;

7. Mannelijke proefpersonen en hun vrouwelijke echtgenote/partners die in de vruchtbare leeftijd zijn moeten een zeer effectieve anticonceptie gebruiken (zie criteria 4 hierboven) vanaf Screening en blijvend gedurende de studie periode en gedurende 90 dagen na de laatste toediening van de studiemedicatie;

8. Mannelijke proefpersonen mogen geen sperma doneren vanaf Screening en gedurende de studie periode en gedurende ten minste 90 dagen na de laatste toediening van de studiemedicatie;

9. Proefpersoon is bereid en in staat om het mictie dagboek en vragenlijsten correct in te vullen, waaronder het verzamelen en meten van de urineproductie gedurende 3 dagen voorafgaand aan elk bezoek;

10. Proefpersoon heeft symptomen van "natte" OAB (frequent urineren, aandrang met incontinentie of gemengde incontinentie met overheersend aandrang incontinentie), en rapporteert een gemiddelde van ten minste 2 incontinentie episodes per 24 uur.;Bij run-in (bezoek 2):

11. Proefpersoon heeft gemiddeld ten minste 1 episode van hevige aandrang (graad 3 of 4) met of zonder incontinentie per 24 uur tijdens de 3-daagse mictie dagboekperiode.

12. Proefpersoon heeft gemiddeld ten minste 2 incontinentie episodes per 24 uur tijdens de 3-daagse mictie dagboekperiode.

13. Proefpersoon heeft gemiddeld ten minste 8 micties (exclusief incontinentie episodes) per 24 uur tijdens 3-daagse mictie dagboekperiode.;Bij randomisatie (bezoek 3):

14. Proefpersoon heeft minstens 1 incontinentie episode tijdens de 3-daagse mictie dagboekperiode en wenst extra behandeling van de OAB symptomen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

De proefpersonen zullen worden uitgesloten van deelname als één van de volgende criteria van toepassing is:

Bij de screening (bezoek 1):

1. De proefpersoon heeft volgens de onderzoeker een klinisch significante blaasuitgang-obstructie (BOO).
2. De proefpersoon heeft een significant PVR volume ($PVR > 150$ ml).
3. De proefpersoon heeft aanzienlijke stress incontinentie of gemengde stress / urge-incontinentie waarbij de onderzoeker heeft bepaald dat 'stress' (drukverhogende momenten) de belangrijkste factor is.
4. De proefpersoon heeft een verblijfskatheter of past intermitterende zelf-katheterisatie toe.
5. De proefpersoon vertoont aanwijzingen voor een urineweginfectie (UWI). Als een urine dipstick positief is voor nitriet, moet dit worden opgevolgd met een urine sediment en daarna kweek (indien sediment positief is). De proefpersoon moet worden behandeld met een geschikte antibiotica kuur. De proefpersoon kan deelnemen aan de studie na een succesvolle behandeling van de urineweginfectie (UWI), die wordt bevestigd door een negatieve dipstick test voor nitrieten. Als er meer dan 28 dagen zijn verstreken na het eerste screening bezoek moet de deelnemer alle screeningstesten herhalen.
6. De proefpersoon heeft een chronische ontsteking zoals interstitiële cystitis, blaasstenen, eerdere bestralingstherapie van het bekken, of eerdere of huidige kwaadaardige ziekte van de bekkenorganen (dat wil zeggen, binnen de grenzen van het bekken met inbegrip van de blaas en het rectum bij beide geslachten, de prostaat in mannen en de baarmoeder, eierstokken, eileiders bij vrouwen. Organen van het lagere maagdarmkanaal worden niet per definitie beschouwd als bekkenorganen aangezien de distale colon, de volledige dwarse dikke darm en het proximale gedeelte van de colon descendens in de buik liggen).
7. De proefpersoon heeft in de afgelopen 12 maanden intravesicale behandelingen gehad met bijvoorbeeld, botulinum toxine, resiniferatoxin, capsaïne;
8. De proefpersoon heeft ongecontroleerde nauwe kamerhoek glaucoom, urine of gastrische retentie, ernstige colitis ulcerosa, toxisch megacolon, myasthenia gravis of een andere medische aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker een contra-indicatie vormen voor het gebruik van anticholinergica.
9. De proefpersoon krijgt een niet-medicamenteuze behandeling, met inbegrip sacrale zenuwstimulatie therapie (blaastraining of bekkenbodembewegingen die meer dan 30 dagen vóór start aan de studie zijn gestart, kunnen worden voortgezet).
10. De proefpersoon heeft een matige tot ernstige leverfunctiestoornis gedefinieerd als Child-Pugh klasse B of C.
11. De proefpersoon heeft een ernstige nierfunctiestoornis of nierziekte in het eindstadium gedefinieerd als $eGFR < 30$ ml/min/1.73 m².
12. De proefpersoon heeft een serum creatinine > 150 micromol / l, AST en / of ALT $> 2x$ bovengrens van normaal (ULN), γ -GT $> 3x$ ULN of totaal bilirubine $2x$ ULN, beoordeeld in screening monsters.
13. De proefpersoon heeft ernstige ongecontroleerde hypertensie, gedefinieerd als een zittende gemiddelde systolische bloeddruk ≥ 180 mmHg en / of gemiddelde diastolische bloeddruk ≥ 110 mmHg.
14. De proefpersoon heeft een QTcF interval > 450 ms bij mannen of > 470 ms bij vrouwen of

loopt het risico van QT-verlenging (bijvoorbeeld familiegeschiedenis van verlengd QT-syndroom, hypokaliëmie);

15. De proefpersoon heeft een klinisch significante abnormale ECG;

16. De proefpersoon heeft een bekende of vermoede overgevoeligheid voor solifenacine, mirabegron of een van de hulpstoffen. Dit geldt ook voor patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactase-deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie.

17. De proefpersoon heeft een andere klinisch belangrijke aandoening, die naar de mening van de onderzoeker de proefpersoon ongeschikt maakt voor deelname aan het onderzoek

18. De proefpersoon is behandeld met een experimenteel apparaat binnen 30 dagen of is behandeld met een experimenteel middel binnen 30 dagen of vijf halfwaardetijden als dat langer is, voorafgaand aan de toediening van het te bestuderen geneesmiddel. Als de plaatselijke regelgeving voorziet in een langere periode, dient een dergelijk plaatselijk voorschrift te worden aangehouden.

19. De proefpersoon heeft een maligniteit of een voorgeschiedenis van kanker (met uitzondering van niet-invasieve huidkanker) in de afgelopen 5 jaar voorafgaand aan screening. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van kanker worden geschikt geacht als ze potentieel curatieve therapie hebben ondergaan en gedurende ten minste 5 jaar als ziektevrij zijn beschouwd.

20. De proefpersoon het gebruik van verboden medicijnen die niet veilig kan stoppen bij het screening bezoek (deze omvatten krachtige CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, itraconazol - Zie bijlage 8 voor meer informatie).

21. De proefpersoon is een medewerker van de Astellas Group, derden die bij het onderzoek betrokken zijn of van het team van de klinische onderzoekslocatie. ;Bij de randomisatie (bezoek 3):

22. De proefpersoon bereikt 100% continëntie tussen bezoek 2 en bezoek 3 (er zijn geen incontinenties gerapporteerd in het 3 daagse dagboek periode gedurende de 3 dagen voor bezoek 3).

23. De proefpersoon wenst geen verhoging van de onderzoeksmedicatie.

24. De proefpersoon heeft een gemiddelde totale dagelijkse hoeveelheid urine > 3000ml zoals vastgelegd in het mictie dagboek.

25. De proefpersoon heeft ernstige ongecontroleerde hypertensie, gedefinieerd als een zittende gemiddelde systolische bloeddruk ≥ 180 mmHg en / of gemiddelde diastolische bloeddruk ≥ 110 mmHg.

26. De proefpersoon heeft een klinisch significante abnormale ECG

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 nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	17-07-2013
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Betmiga
Generieke naam:	Mirabegron
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vesicare
Generieke naam:	Solifenacin Succinate
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2012-005401-41-NL
CCMO	NL43164.060.13

Register

Ander register

ID

nog niet bekend