

Een gerandomiseerd, klinisch fase 3-onderzoek, gecontroleerd via actieve comparator, om de anticonceptieve doeltreffendheid en veiligheid van de MK-8342B (etonogestrel + 17*-estradiol) vaginale ring en levonorgestrel-ethinylestradiol (LNG-EE) 150/30 µg gecombineerde orale anticonceptiva (combined oral contraceptive, COC) bij gezonde vrouwen van 18 jaar of ouder en die risico op zwangerschap lopen.

Gepubliceerd: 20-10-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

testen van de anticonceptieve doeltreffendheid en veiligheid van de etonogestrel (ENG) 125 + 17*-estradiol (E2) 300 µg /dag vaginale ring

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42732

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK8342B-062

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

anticonceptie, geboortebeperking

Aandoening

anticonceptie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: Industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anticonceptie, vaginale ring, zwangerschap

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De Pearl-Index (PI) werd geselecteerd als het primair eindpunt omdat dit het standaard eindpunt is dat gebruikt wordt in klinische onderzoeken voor het melden van de doeltreffendheid van anticonceptieve methodes en omdat het brede erkenning geniet van regelgevende instanties.

Het primaire doeltreffendheidseindpunt is het zwangerschapspercentage tijdens behandeling bij proefpersonen die gerandomiseerd werden naar de ENG-E2 vaginale ring, en die tussen 18 en 35 jaar oud zijn (op het ogenblik van inschrijving), aan de hand van de PI, d.w.z. het aantal zwangerschappen tijdens de behandeling per 100 vrouw-jaren van blootstelling aan risico. Het primaire eindpunt zal berekend worden aan de hand van de rFAS, inclusief 'risicocycli'. Voor de

analyse wordt 'risicoblootstelling' gedefinieerd als cycli waarin de proefpersoon geen bijkomende anticonceptiemethode gebruikte (buiten de onderzoeksmedicatie). Een zwangerschap tijdens de behandeling wordt gedefinieerd in paragraaf 8.2.12.1 De gespecificeerde leeftijdsgroep, 18 tot en met 35 jaar, is de standaard voor PI-berekeningen, zodat de doeltreffendheid beoordeeld wordt in het leeftijdsbereik dat het hoogste risico op zwangerschap loopt.

Secundaire uitkomstmaten

Contraceptieve werkzaamheid:

De volgende aanvullende analyses van de PI zal worden uitgevoerd :

- * Berekening van de PI bij vrouwen *18 jaar oud met behulp van de rFAS
- * Berekening van de PI in vrouwen in de leeftijd 18-35 met de PP bevolking (zoals gedefinieerd in paragraaf 8.2.3) naar de "perfecte-use" failure rate van de methode aan te tonen bij correct gebruik.
- * Berekening van de PI in vrouwen in de leeftijd 18-35 met behulp van de FAS (zoals gedefinieerd in paragraaf 8.2.3) naar de "normaal gebruik" faalpercentage weerspiegelen en de verwachte effectiviteit voor real-world gebruik beter te vertegenwoordigen.
- * Berekening van de PI bij vrouwen tussen 18 en 35 jaar in cycli zonder gebruik van aanvullende anticonceptie waarvan bovendien vereiste bevestigde vaginale geslachtsgemeenschap.

Opmerking: Deze secundaire werkzaamheidsanalyse, die bevestigt geslachtsgemeenschap naast nutteloos extra anticonceptie, de cross-proces vergelijking van anticonceptieve werking van de DUT-E2 vaginale ring om

resultaten van een soortgelijk proces te vergemakkelijken wordt uitgevoerd in de Verenigde Staten (US), MK-8342B-061, waarin de PI met behulp van deze aanpak zal beoordelen.

Cyclus Controle Analyse (CCA):

Een Cycle Controle Analyse (CCA) zal worden uitgevoerd om het bloeden profiel voor de ENG-E2 vaginale ring en LNG-EE COC bepalen. Zoals besproken in paragraaf 8.2.3.1 en 8.2.5.1.2, de primaire bevolking van de CCA is de FAS evalueerbare bevolking, die cycli korter dan 22 dagen of meer dan 35 dagen of met 3 of meer opeenvolgende dagen met ontbrekende informatie over bloeden uitsluit.

De secundaire eindpunten te worden geanalyseerd in een CCA zijn parameters in verband met de vaginale bloeden patroon:

- * Incidentie van BTB-S per cyclus [dat wil zeggen, elke bloeden / spotting episode die zich tijdens de ring-gebruik / tablet-gebruik interval die noch een vroege of een voortdurende terugtrekking bloeding (WB)]
- * Incidentie van AWB per behandeling cyclus (dat wil zeggen, geen bloeden / spotting episode die begon tijdens of voortgezet in de ringvrije /-tablet interval)

Opmerking: BTB-S niet worden geanalyseerd op de eerste cyclus wegens mogelijke overdracht effecten van voorbehandeling anticonceptie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Anticonceptieve vaginale ringen werden meer dan dertig jaar geleden voor het eerst beschreven. Het toedienen van steroïden via de vagina heeft specifieke voordelen ten opzichte van orale toediening, inclusief het vermijden van gastro-intestinale absorptie en hepatisch metabolisme bij de eerste passage, en levert een constante vrijgave van steroïden in de loop van een vast tijdsinterval, wat dagelijkse fluctuaties in geneesmiddelniveaus voorkomt. De eerste vaginale ringen werden geformuleerd om enkel progestagenen vrij te geven. Als gevolg van hoge niveaus van onregelmatige bloeding werden echter gecombineerde hormonale anticonceptieve (combined hormonal contraceptive, CHC) vaginale ringen ontwikkeld om een progestageen en een estrogeen vrij te geven. NuvaRing®, de enige gecombineerde anticonceptieve vaginale ring die momenteel op de markt is, geeft 120 µg van het progestageen ENG en 15 µg van het synthetisch estrogeen EE vrij per dag. Het ontwerp en de productie van de ENG-E2 vaginale ring is gebaseerd op NuvaRing-technologie, waarbij beide ringen een ethyleenvinylacetaat (EVA) copolymeer gebruiken. Evenals NuvaRing, is de ENG-E2 vaginale ring door de vrouw eenvoudig in te brengen en te verwijderen. Beide ringen worden ingebracht aan het begin van de menstruatiecyclus en blijven gedurende 21 dagen in de vagina. Ze zijn bedoeld om op dag 22 van de behandelingscyclus verwijderd te worden, wat de eerste dag is van een 7 dagen durend ringloos interval. In tegenstelling tot orale anticonceptiva vereist de maandelijkse anticonceptieve vaginale ring geen dagelijkse dosering en kan aldus naleving verbeteren. Ervaring met NuvaRing wijst erop dat een vaginale ring aanvaardbaar is voor vrouwen. Gezien de overeenkomsten tussen de ENG-E2 vaginale ring en NuvaRing, wordt een vergelijkbare aanvaardbaarheid verwacht. Het grootste verschil tussen NuvaRing en de ENG-E2 vaginale ring ligt in de verandering van de estrogeencomponent van EE naar 17*-estradiol (E2). Het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's) die EE bevatten wordt in verband gebracht met een hoger risico op veneuze thrombo-embolie (VTE) en wijzigingen in hemostatische parameters. E2 werd onlangs met succes ontwikkeld om gebruikt te worden in gecombineerde orale anticonceptiva. E2 is identiek aan het endogene estrogeen dat de eierstokken van vruchtbare vrouwen aanmaken tijdens een normale menstruatiecyclus. Van op E2 gebaseerde anticonceptiva werd aangetoond dat ze minimale invloed hebben op parameters van hemostase, lipoproteïenmetabolisme, koolhydraatmetabolisme en acute-fasereactanten [1, 2]. De specifieke hemostatische (of andere) waarde(n) die risico op VTE met orale CHC's voorspelt/voorspellen, is echter niet vastgesteld. Het is daarom niet bekend of het gebruik van E2-bevattende CHC's een lager risico zal hebben op VTE in vergelijking met EE-bevattende CHC's. Op basis van de resultaten van een fase 2b-onderzoek (P012) met ENG-E2 vaginale ringen die 300 µg E2 en verschillende doses ENG per dag vrijgeven, lijkt het patroon van E2-concentraties die tijdens de behandelingscyclus waargenomen werd op de fysiologische niveaus van de normale menstruatiecyclus, zonder de dagelijkse pieken en dalen die zich voordoen bij orale toediening. Daarnaast, in tegenstelling tot CHC's met EE, hebben ENG-E2-vrijgevendende ringen niet aangezet tot synthese van geslachtshormoon bindend globuline (sex hormone binding globulin, SHBG), wat kan duiden op een beperkte invloed op hepatische proteïnesynthese. Aangezien het/de exacte mechanisme(s) van door CHC

geïnduceerd risico op VTE niet vastgesteld werd(en), is het niet bekend of de verschillen tussen de ENG-E2 vaginale ring en de CHC's met EE zullen leiden tot een verbeterd veiligheidsprofiel voor de ENG-E2 vaginale ring.

Doel van het onderzoek

testen van de anticonceptieve doeltreffendheid en veiligheid van de etonogestrel (ENG) 125 + 17*-estradiol (E2) 300 µg /dag vaginale ring

Onderzoeksopzet

gerandomiseerd, actief gecontroleerd, open-label onderzoek in meerdere centra met parallelle groepen

Onderzoeksproduct en/of interventie

1 groep zal maandelijks de ENG-E2 vaginale ring gebruiken; de andere groep krijgt dagelijks LNG-EE 150/30 µg gecombineerd oraal anticonceptivum

Inschatting van belasting en risico

Proefpersoon zal de onderzoeksarts minimaal 7 maal en maximaal 13 keer bezoeken. Tijdens alle bezoeken wordt bloed afgenomen.

De proefpersoon kan mogelijk lichamelijk en/of psychisch ongemak ervaren bij handelingen die worden uitgevoerd tijdens de visites, zoals gynaecologisch onderzoek, borstonderzoek of het maken van een uitstrijkje.

De proefpersoon wordt gevraagd een dagboekje bij te houden. Deze moet elke dag worden ingevuld.

Contactpersonen

Publiek

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39
Haarlem 2031 BN
NL

Wetenschappelijk

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39
Haarlem 2031 BN
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. Schriftelijk geïnformeerde toestemming voor het onderzoek geven. De proefpersoon kan ook toestemming geven voor toekomstig biomedisch onderzoek. De proefpersoon mag evenwel deelnemen aan het hoofdonderzoek zonder deel te nemen aan toekomstig biomedisch onderzoek.
2. Een pre-menopausale vrouw zijn, * 18 jaar oud ten tijde van de inschrijving.
3. Risico lopen op zwangerschap (minstens eenmaal per maand heteroseksuele vaginale geslachtsgemeenschap hebben en niet gesteriliseerd zijn) en anticonceptie willen gebruiken.
4. Bereid zijn om ofwel de ENG-E2 anticonceptieve vaginale ring of de LNG-EE COC te gebruiken gedurende maximaal 13 behandelingscycli, en niet van plan zijn om enige andere vorm van anticonceptie te gebruiken (bijv. condooms, behalve waar aangegeven in het protocol. Zie paragraaf 7.1.1.10.2) voor de duur van haar deelname volgend op randomisatie tijdens bezoek 2.
5. Een body mass index (BMI) van *18 en <38 kg/m² hebben. Onderzoekscentra kunnen proefpersonen met een maximale BMI van minder dan 38 kg/m² uitsluiten op basis van plaatselijke richtlijnen voor zorgstandaard inzake het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva.
6. In goede lichamelijke en mentale gezondheid verkeren, op basis van het medisch oordeel van de onderzoeker.
7. In staat en bereid zijn (naar oordeel van de onderzoeker) om zich te houden aan het

gebruik van de ENG-E2 vaginale ring of LNG-EE COC en aan alle vereiste onderzoeksprocedures, inclusief onderzoeksbezoeken en het gebruik van dagelijkse dagboeken, en niet van plan zijn om tijdens het onderzoek te verhuizen (zodat de proefpersoon niet in staat zou zijn deelname in het onderzoekscentrum voort te zetten).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Cardiovasculaire risico's en stoornissen:

1. Een voorgeschiedenis heeft van veneuze trombo-embolische (VTE) voorvallen (diepe veneuze trombose, pulmonair embolisme) of een voorgeschiedenis van arteriële trombotische of trombo-embolische (ATE) voorvallen (myocardinfarct, beroerte of perifere arteriële voorvallen), of een voorgeschiedenis van transiënte ischemische aanval of angina pectoris of claudicatio.
2. Een hoger risico loopt op VTE-voorvallen vanwege een recente langere immobilisatie (binnen 2 weken voorafgaand aan screening, bijv. omwille van trauma, operatie of andere ziekte die de mobiliteit beduidend beperkt), plannen voor operatie die verlengde immobilisatie vereist, of erfelijke of verkregen neiging of verhoogd risico op veneuze of arteriële trombose heeft, zoals resistentie voor geactiveerd proteïne C (APC), antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie, hyperhomocysteinemie of antifosfolipidenantilichamen (bijv. anticardiolipine-antilichamen, lupus-anticoagulantia) of trombogene hartklep- of ritmeafwijkingen van het hart heeft in verband met trombo-embolisme (bijv. atriumfibrilleren); hemolytisch uremisch syndroom; chronisch ontstoken darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa); sikkelcelziekte.

NB: Routinematige screening via laboratoriumtests op trombofilie is niet vereist. Uitsluiting van deelname is gebaseerd op gemelde medische voorgeschiedenis. Zie de onderzoeksmap voor verdere details. De reden voor uitsluiting moet gedocumenteerd worden in de database.

3. Momenteel rookt of tabak/nicotinebevattende producten gebruikt en 35 jaar of ouder is.
 4. Niet beheerste of ernstige hypertensie heeft.
 5. Een voorgeschiedenis van ernstige dyslipoproteïnemie heeft.
- Opmerking: Lipidenscreening is niet vereist. Een lipidenpanel kan echter naar oordeel van de onderzoeker tijdens de screening worden uitgevoerd.
6. Jonger is dan 35 jaar en een voorgeschiedenis van migraine met aura of focale neurologische symptomen heeft. Of 35 jaar of ouder is en een voorgeschiedenis van migraines heeft (met of zonder aura of focale neurologische symptomen).
 7. Diabetes mellitus met betrokkenheid van eindorganen heeft (nefropatie, retinopathie, neuropatie of vasculaire betrokkenheid) of voor langer dan 20 jaar diabetes heeft gehad.
 8. Meerdere cardiovasculaire risicofactoren heeft, zoals hogere leeftijd (>35 jaar), obesitas (BMI >30 kg/m²), onvoldoende beheerste hypertensie, gebruik van tabak/nicotinebevattende producten, of onvoldoende beheerste diabetes, die, naar oordeel van de onderzoeker, samen een onaanvaardbaar risico vormen bij deelname aan het onderzoek. De onderzoeker moet overwegen wat de ernst van elke risicofactor is bij het bepalen of deelname aan het onderzoek gepast is.

Opmerking: De specifieke redenen voor uitsluiting moeten gedocumenteerd worden in de database.

Gastro-intestinale stoornissen:

9. Een voorgeschiedenis van pancreatitis, geassocieerd met ernstige hypertriglyceridemie heeft.

10. Klinisch significante leverziekte heeft, inclusief actieve virale hepatitis of cirrose.

Proefpersonen met een eerdere voorgeschiedenis van leverziekte die nu niet actief is of die met succes behandeld is, kunnen worden ingeschreven indien leverfunctiewaarden [aspartaataminotransferase (AST), alanine-aminotransferase (ALT), totaal bilirubine] het afgelopen jaar normaal waren en binnen het normale bereik vallen (volgens het centraal laboratorium) bij bezoek 1. Leverfunctietests kunnen eenmaal herhaald worden voorafgaand aan toewijzing van behandeling, naar oordeel van de onderzoeker, indien resultaten niet in lijn liggen met de klinische status van de patiënt of met recente laboratoriumresultaten (gebruik van hetzelfde laboratorium is aangeraden voor herhaalde tests).

11. Voorgeschiedenis van malabsorptieve bariatrische operatie (d.w.z. bileopancreatische diversie of Roux-en-Y-bypass). Niet-malabsorptieve beperkende operatie is aanvaardbaar voor inclusie (d.w.z. maagafbinding, gedeeltelijke gastrectomie).

Andere medische stoornissen:

12. Een maligniteit gehad heeft in de 5 jaren vóór ondertekening van het toestemmingsformulier, met uitzondering van adequaat behandelde basaalcel- of plaveiselcelhuidkanker of in situ baarmoederhalskanker. Proefpersonen met een voorgeschiedenis of aanwezigheid van levertumoren (goed- of kwaadaardig) of door geslachtssteroïden beïnvloedde maligniteiten (bijv. van de geslachtsorganen of de borsten) worden uitgesloten, ongeacht het interval sinds het voorkomen van de maligniteit.

13. Een ziekte heeft die kan verergeren onder hormonale behandeling, zoals verstoringen in de galstroom (aanwezige of voorgeschiedenis van cholestase, aanwezigheid van galstenen, systemische lupus erythematosus, pemfigoïde gestatie of idiopathische icterus tijdens een eerdere zwangerschap, doofheid in het middenoor (otosclerose), chorea van Sydenham of porfyrie).

14. Een gekende allergie/gevoeligheid of contra-indicatie voor de onderzoeksproducten (ENG-E2 vaginale ring of LNG-EE COC) of hun excipiënten heeft.

15. Een voorgeschiedenis (huidig of binnen de afgelopen twee jaar) van drugs- of alcoholmisbruik of -verslaving heeft.

16. Een klinisch relevant afwijkend laboratoriumresultaat heeft bij screening, zoals bepaald door de onderzoeker.

17. Een voorgeschiedenis van of huidige aanwijzingen heeft voor gelijk welke aandoening, therapie of andere omstandigheden die naar mening van de onderzoeker de proefpersoon kunnen blootstellen aan risico door deelname aan het onderzoek, de resultaten van het onderzoek zouden kunnen verstoren of die de deelname van de proefpersoon voor de volledige duur van het onderzoek zouden kunnen belemmeren.

Recente of huidige zwangerschap:

18. Een gekende of vermoede zwangerschap heeft.

19. Sinds een recente zwangerschap nog niet minstens 2 menstruatiecycli gehad.

20. Borstvoeding geeft.

NB: Indien onlangs gestopt met borstvoeding, moet de proefpersoon terug op normale menstruatiecycli zijn.

Gynaecologische aandoeningen:

21. Gonorroe, chlamydia of trichomoniasis of symptomatische vaginitis/cervicitis heeft.

Proefpersonen kunnen 3 weken na het voltooien van behandeling voor deze aandoeningen

opnieuw gescreend worden.

22. Een afwijkend baarmoederhalsuitstrijkje of positieve test op hoog risico humaan papillomavirus (HPV) heeft bij screening of binnen 3 jaar voor screening gedocumenteerd, [d.w.z. atypische plaveiselcellen van niet vastgesteld belang (atypical squamous cells of undetermined significance, ASCUS), hoog risico HPV positief, atypische plaveiselcellen - HSIL niet kan uitsluiten (atypical squamous cells * cannot exclude HSIL, ASC-H), laaggradige intra-epitheliale plaveiselcellaemie (low grade squamous intraepithelial lesion, L(G)SIL), hooggradige intra-epitheliale plaveiselcellaemie (high (grade) squamous intraepithelial lesions, H(G)SIL), plaveiselcelcarcinoom, atypische kliercellen van niet vastgesteld belang (atypical glandular cells of undetermined significance, AGUS), atypische kliercellen (atypical glandular cells, AGC)- neoplastisch of adenocarcinoom in situ (AIS)].

NB: Een normaal baarmoederhalsuitstrijkje binnen 18 maanden na aanvang met het onderzoek is vereist voor proefpersonen van 21 jaar en ouder (of voor diegenen die 21 jaar zullen worden tijdens het onderzoek), of van een leeftijd zoals aanbevolen door plaatselijke richtlijnen voor aanvang van screening. Als een proefpersoon, ongeacht de leeftijd, een baarmoederhalsuitstrijkje of test voor hoog-risico stammen van HPV (d.w.z. een hoog-risico HPV-test) heeft ondergaan in de voorbije drie jaar, moet deze normaal geweest zijn.

23. Momenteel een intra-uterien apparaat/intra-uterien systeem (IUD/IUS) of geïmplanteerd anticonceptivum gebruikt.

24. Heeft in de voorbije 6 maand een niet gediagnosticeerde (niet verklaarde) afwijkende vaginale bloeding of gelijk welke afwijkende bloeding gehad die naar verwachting zich tijdens het onderzoek zal voordoen (bijv. bloeding uit een baarmoederhalspoliep, herhaalde bloeding na seks).

25. Orgaanverzakking in het bekken van stadium 4 (1 cm verder dan introïtus) heeft of een mindere mate van verzakking, met een voorgeschiedenis van moeite met binnenhouden van tampons, vaginale ringen of andere producten in de vagina.

Overige

26. Zelf personeelslid van het onderzoekscentrum is of van de sponsor en rechtstreeks betrokken is bij dit onderzoek, of een naast familielid heeft (bijv. echtgenoot, ouder/wettelijk voogd, broer/zus of kind) die dat is.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 01-12-2015
Aantal proefpersonen: 42
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Microgynon 21
Generieke naam: levonorgestrel (LNG)/ethinyl estradiol (EE)
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: NA
Generieke naam: etonogestel/estradiol (ENG-E2)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-10-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-11-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-01-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-04-2016

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	EUCTR2014-002208-26-NL
CCMO	NL54724.056.15