

Een gerandomiseerd, open-label klinisch fase 1-onderzoek met parallelle groepen, gecontroleerd met actieve comparator en geen behandeling, ter beoordeling van de effecten op metabole parameters van MK-8342B (etonogestrel + 17β-estradiol [ENG-E2] vaginale ring) in vergelijking met de levonorgestrel 150 µg + ethinylestradiol 30 µg (LNG-EE) gecombineerd oraal anticonceptivum (Combined Oral Contraceptive, COC) en controle zonder behandeling bij gezonde volwassen vrouwen

Gepubliceerd: 04-04-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Primaire doelstelling: Het schatten van het effect van de ENG-E2 vaginale ring in vergelijking met LNG-EE COC op hemostatische parameters die verschillend gemoduleerd worden met gecombineerde orale anticonceptiemiddelen die EE of E2 bevatten,...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43381

Bron

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

anticonceptie, geboorteperking

Aandoening

anticonceptie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: bedrijf

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: LNG-EE gecombineerd oraal anticonceptivum, Vaginale ring

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het EMA vereist dat alle nieuwe gecombineerde hormonale anticonceptiemiddelen (CHC*s) de impact van de behandeling op hemostatische parameters beoordelen door het leveren van vergelijkende farmacodynamische gegevens van het nieuwe CHC met een reeds op de markt gebracht EE- en levonorgestrel- of desogestrel-bevattend COC met een vastgesteld risicoprofiel [3]. Het EMA erkent dat er geen algemeen aanvaarde surrogaateindpunten zijn voor zeldzame risico*s in verband met CHC*s, zoals cardiovasculaire voorvallen of VTE. De Guideline on Clinical Investigation of Steroid Contraceptives in Women (juli 2005) [3]

suggereert dat de biologische variabelen die farmacodynamische wijzigingen kunnen weergeven, die mogelijk verband houden met VTE-risico, mogelijk protrombinefragment 1+2, APC-weerstand (ETP-gebaseerd en APTT-gebaseerd), d-dimeer, factor VII, factor VIII, factor II, antitrombine, proteïne S, proteïne C en SHBG omvatten. Voor het huidige onderzoek werd een deelgroep van hemostatische parameters geselecteerd als het primaire onderzoekseindpunt, namelijk die waarvan eerder werd aangetoond dat ze verschillend gewijzigd werden door COC*s die EE of E2 bevatten, op basis van gepubliceerde verslagen. De hemostatische parameters die geselecteerd werden ter ondersteuning van de primaire onderzoeksdoelstelling omvatten weefselfactorsignaalpadremmerantigeen (TFPI), proteïne S-antigeen (totaal), antitrombineactiviteit, d-dimeer en genormaliseerd geactiveerd proteïne C weerstandsverhouding (nAPCrr). Een combinatie van hemostatische parameters werd geselecteerd, overwegende dat er geen individuele hemostatische parameter vastgesteld werd als belangrijkste voorspeller van VTE-risico.

De voorgestelde duur voor beoordeling van hemostatische parameters bedraagt drie cycli met behandeling met de ENG-E2 vaginale ring. De verandering ten opzichte van de uitgangswaarde tot het einde van cyclus 3 voor elke parameter zal bepaald worden en een schatting van de behandelingsverschillen zal geleverd worden, samen met het 95% betrouwbaarheidsinterval (BI). Drie maanden wordt beschouwd als voldoende tijdsduur om hormonale effecten op de gespecificeerde hemostatische parameters te detecteren. In het onderzoek door Agren et al. waren hemostatische parameters die gemeten werden na 3 maanden en na 6 maanden behandeling vergelijkbaar, wat aangeeft dat de extra periode van 3 maanden niet

nodig was om de hormonale effecten zich te laten manifesteren. Daarnaast werden, in een onderzoek door Johnson et al. (2008), beoordelingen uitgevoerd na 2 maanden behandeling, en werd aangetoond dat deze duur voldoende was om behandelingsverschillen te detecteren voor hormoongevoelige hemostatische parameters.

Secundaire uitkomstmaten

Een secundaire doelstelling van dit onderzoek is het beoordelen van de effecten van de ENG-E2 vaginale ring op bijkomende hemostatische parameters, om te verzekeren dat een algehele karakterisering inzake stolling geleverd wordt, inclusief die welke vermeld worden door het EMA voor overweging bij de evaluatie van nieuwe CHC*s. De bijkomende hemostatische parameters omvatten: protrombinefragment 1+2, Proteïne S (vrij), APTT-gebaseerd APCrr, Factor VII, Factor VIII, Factor II en proteïne C. Vergelijkbaar met de primaire doelstelling, zal de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde voor elke parameter na 3 maanden behandeling met de ENG-E2 vaginale ring vergeleken worden met LNG-EE orale tabletten.

Een bijkomend secundair eindpunt omvat CRP en SHBG. C-reactief proteïne (CRP), een ontstekingsbiomarker, wordt beschouwd als een onafhankelijke marker voor cardiovasculair risico. Van CRP werd aangetoond dat het verhoogd wordt na behandeling met CHC*s [1, 4]. Geslachtshormoonbindend globuline (SHBG) werd gekarakteriseerd als *biomarker* voor estrogeen-gerelateerde inductie van hepatische proteïnesynthese, wat procoagulante hemostatische parameters omvat.

In feite hangt de netto SHBG-verandering geassocieerd met een CHC af van de estrogeen/androgeenbalans, d.w.z. de mate waarin de estrogeen-geïnduceerde

verhoging tegengewerkt wordt door de androgene eigenschappen van het progestageen. De verandering ten opzichte van de uitgangswaarde voor elke parameter na 3 maanden behandeling met de ENG-E2 vaginale ring zal vergeleken worden met het LNG-EE COC.

Naast het beoordelen van de impact op hemostatische parameters ten opzichte van een CHC (LNG-EE), zal in dit onderzoek worden beoordeeld of er enige detecteerbare wijziging is in hemostatische parameters ten opzichte van een niet-behandelde controlegroep. Om dit te bereiken, zal de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde tijdens ENG-E2-behandeling voor alle hemostatische parameters omvat als primaire of secundaire doelstelling vergeleken worden met veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde in deze hemostatische factoren bij niet-behandelde vrouwen. Overwegend dat het E2 concentratie-tijdsprofiel na vaginale toediening van E2 kwalitatief en kwantitatief vergelijkbaar is met natuurlijk voorkomende menstruatiecycli en dat er mogelijk minder inductie is van hepatische proteïnesynthese, verwacht men in het huidige onderzoek een demonstratie van een neutraal effect van de ENG-E2 vaginale ring op hemostatische parameters.

Om het vermogen van dit onderzoek te ondersteunen om een neutraal behandelingseffect van ENG-E2 op hemostatische parameters te beoordelen, zullen de effecten van het LNG-EE COC op hemostatische parameters ook vergeleken worden met de niet-behandelde controlegroep, om te verzekeren dat er assay-gevoeligheid is inzake de vergelijking van ENG-E2 ten opzichte van de controle en ten opzichte van LNG-EE.

Het EMA beveelt ook aan dat men de effecten beoordeelt van nieuwe CHC*s op

endocriene stelsels, en suggereert meting van bijnier- en schildklierfunctie.

In het huidige onderzoek zal bijnierfunctie beoordeeld worden door het meten van concentraties totaal cortisol en CBG, en schildklierfunctie door het meten van concentraties TSH, totaal en vrij T4 en TBG. De verandering ten opzichte van de uitgangswaarde voor deze parameters na 3 maanden behandeling met de ENG-E2 vaginale ring zal vergeleken worden met het LNG-EE COC en de controlegroep zonder behandeling.

Het EMA beveelt ook beoordeling aan van de effecten van nieuwe CHC*s op lipidenparameters. Nuchtere lipidenparameters omvatten totaal cholesterol, HDL-cholesterol, niet-HDL-cholesterol, apolipoproteïne B en triglyceriden. Van deze parameters werd aangetoond dat ze verband houden met een verhoging in coronaire hartziekte (coronary heart disease, CHD), en wijziging van deze parameters met anti-hyperlipidemische medicatie, zoals statinen, vermindert het risico op CHD en verwante resultaten (bv. myocardinfarct en beroerte) [6]. De verandering ten opzichte van de uitgangswaarde voor deze parameters na 3 maanden behandeling met de ENG-E2 vaginale ring zal vergeleken worden met het LNG-EE COC en de controlegroep zonder behandeling.

Het EMA beveelt ook beoordeling aan van de effecten van nieuwe CHC*s op koolhydraatmetabolisme. Nuchtere glucose en insuline, glucose en insuline AUC0-2h na een orale glucoselading van 75 g en HbA1C zullen in dit onderzoek gebruikt worden als glykemische metingen om wijzigingen te detecteren in koolhydraatmetabolisme. Net als bij andere beoordelingen, zal de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde voor deze parameters na 3 maanden behandeling met de ENG-E2 vaginale ring vergeleken worden met het LNG-EE COC en

de controlegroep zonder behandeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het EMA vereist dat een beoordeling van het metabole profiel (hemostatische en lipidenparameters, schildklier- en bijnierfunctie, koolhydraatmetabolisme en androgeenhormonen) wordt uitgevoerd voor alle nieuwe CHC-producten. Voor hemostatische parameters wordt een beoordeling geleverd door vergelijking van de effecten van het nieuwe CHC met een reeds op de markt gebracht EE- en levonorgestrel- of desogestrel-bevattend COC met een vastgesteld risicoprofiel. Daarom wordt het voorgestelde onderzoek uitgevoerd ter beoordeling van de effecten van de ENG-E2 vaginale ring op metabole parameters door het vaststellen van het behandelingsverschil voor de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde na 3 behandelingscycli met de ENG-E2 125 µg/300 µg vaginale ring of LNG-EE 150 µg/30 µg COC.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Het schatten van het effect van de ENG-E2 vaginale ring in vergelijking met LNG-EE COC op hemostatische parameters die verschillend gemoduleerd worden met gecombineerde orale anticonceptiemiddelen die EE of E2 bevatten, inclusief weefselfactor signaal padremmer antigeen (tissue factor pathway inhibitor antigeen (TFPI), proteïne S-antigeen (totaal), antitrombineactiviteit, d-dimeer, en genormaliseerd endogeen trombinepotentieel (ETP)-gebaseerd geactiveerd proteïne C (APC) weerstandsverhouding (nAPCrr).

Secundaire doelstellingen:

Na 3 behandelingscycli bij gezonde vrouwelijke proefpersonen tussen 18 tot en met 50 jaar oud:

- (1) Het schatten van het effect van de ENG-E2 vaginale ring in vergelijking met het LNG-EE COC op hemostatische parameters, inclusief protrombinefragment 1+2, proteïne S-antigeen (vrij), geactiveerde gedeeltelijke tromboplastinetijd (APTT)-gebaseerd APCrr, Factor VII-activiteit, Factor VIII-activiteit, Factor II-activiteit en proteïne C-activiteit.
- (2) Het schatten van het effect van de ENG-E2 vaginale ring in vergelijking met het LNG-EE COC op biomarkers voor ontsteking (C-reactief proteïne [CRP]) en estrogeengerelateerde inductie van hepatische proteïnesynthese (geslachtshormoonbindend globuline [sex hormone binding globulin, SHBG]).
- (3) Het schatten van het effect van de ENG-E2 vaginale ring in vergelijking met

geen behandeling (d.w.z. de controlegroep) op hemostatische parameters, inclusief TFPI-antigeen, proteïne S-antigeen (vrij en totaal), antitrombineactiviteit, d-dimeer, protrombinefragment 1+2, ETP-gebaseerd nAPCrr, APTT-gebaseerd APCrr, Factor VII-activiteit, Factor VIII-activiteit, Factor II-activiteit, proteïne C-activiteit en hormoongevoelige biomarkers inclusief CRP en SHBG.

(4) Het schatten van het effect van het LNG-EE COC op hemostatische parameters in vergelijking met geen behandeling (d.w.z. de controlegroep), inclusief TFPI-antigeen, proteïne S-antigeen (vrij en totaal), antitrombineactiviteit, d-dimeer, protrombinefragment 1+2, ETP-gebaseerd nAPCrr, APTT-gebaseerd APCrr, fibrinogeen, Factor VII-activiteit, Factor VIII-activiteit, Factor II-activiteit, proteïne C-activiteit en hormoongevoelige biomarkers inclusief CRP en SHBG.

(5) Het schatten van het effect van de ENG-E2 vaginale ring in vergelijking met het LNG-EE COC en geen behandeling (d.w.z. de controlegroep) op totaal cholesterol, hoge dichtheid lipoproteïne (HDL)-cholesterol, non-HDL cholesterol, apolipoproteïne B en totale triglycerideconcentraties.

(6) Het schatten van het effect van de ENG-E2 vaginale ring in vergelijking met het LNG-EE COC en geen behandeling (d.w.z. de controlegroep) op bijnierfunctie (gebaseerd op concentraties totaal cortisol en corticosteroidenbindend globuline [CBG]) en schildklierfunctie (gebaseerd op concentraties schildklierstimulerend hormoon [thyroid stimulating hormone, TSH], totaal en vrij thyroxine [T4] en schildklierbindend globuline [thyroid binding globulin, TBG]).

(7) Het schatten van het effect van de ENG-E2 vaginale ring in vergelijking met het LNG-EE COC en geen behandeling (d.w.z. de controlegroep) op koolhydraatmetabolisme, zoals gemeten door: nuchtere glucose- en insulineconcentraties; geglycosyleerd hemoglobine [HbA1C]; de glucose- en insulineoppervlakte onder-de-curve van 0 tot 2 uur (AUC0-2h) na een orale glucoselading van 75 g bij gezonde vrouwen.

(8) Het schatten van het effect van de ENG-E2 vaginale ring in vergelijking met het LNG-EE COC en geen behandeling (d.w.z. de controlegroep) op androgene hormonen, inclusief vrij en totaal testosteron, dehydro-epiandrosteronsulfaat (DHEAS) en androsteendion.

(9) Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van de ENG-E2 vaginale ring na 3 behandelingscycli.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, open-label, multicentrisch onderzoek met parallelle groepen, gecontroleerd door actieve comparator en geen behandeling, ter evaluatie van de effecten van MK-8342B, de etonogestrel (ENG) 125 µg/dag + 17β-estradiol (E2) 300 µg/dag vaginale ring (hierna de ENG-E2 vaginale ring genoemd), op hemostatische en lipidenparameters, bijnier- en schildklierwerking, koolhydraatmetabolisme en androgeenhormonen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Iedere behandelingscyclus zal ongeveer 28 dagen duren. > Groep met ENG-E2 vaginale ring: 21 dagen met de ENG-E2 vaginale ring ingebracht, gevolgd door zeven (7) dagen zonder ring. > Groep met LNG-EE-tablet: 21 dagen met orale tabletten LNG-EE, eenmaal daags ingenomen, gevolgd door zeven (7) dagen zonder inname van tabletten. > Controlegroep zonder behandeling: Onbehandeld gedurende 3 opeenvolgende natuurlijk voorkomende menstruatiecycli

Inschatting van belasting en risico

Proefpersoon zal de onderzoeksarts 5 maal bezoeken. Met uitzondering van visite 3 wordt tijdens alle bezoeken 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)

INCLUSIECRITERIA BEZOEK 1:

1. Schriftelijk geïnformeerde toestemming voor het onderzoek geven.
2. Een pre-menopauzale vrouw zijn, * 18 tot *50 jaar oud ten tijde van de inschrijving.
3. Indien heteroseksueel actief, ermee instemmen dat de mannelijke partner een condoom gebruikt tijdens de onderzoeksperiode, zoals van toepassing, tenzij de proefpersoon of haar partner chirurgisch gesteriliseerd is.
4. Een body mass index (BMI) van *18 en *35 kg/m² hebben.
5. In goede lichamelijke en mentale gezondheid verkeren, op basis van het medisch oordeel van de onderzoeker.
6. In staat en bereid zijn (naar mening van de onderzoeker) om de onderzoeksbehandelingen en alle vereiste onderzoeksprocedures op te volgen, inclusief onderzoeksbezoeken.

INCLUSIECRITERIA BEZOEK 2:

7. Heeft minstens 1 menstruatie gehad sinds bezoek 1. I;
- INCLUSIECRITERIA BEZOEK 3:
8. Een negatieve zwangerschapstest op urine hebben bij bezoek 3.
9. Blijven voldoen aan alle criteria voor deelname.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Rookt of gebruikt momenteel tabak/nicotinebevattende producten en is * 35 jaar oud.
2. Heeft een voorgeschiedenis 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, angina pectoris, claudicatio of pulmonaire hypertensie.
3. Loopt een hoger risico op VTE-voorvallen vanwege een recente langdurige immobilisatie binnen 2 weken voorafgaand aan de screening of heeft een erfelijke of verkregen neiging tot of een verhoogd risico op veneuze of arteriële trombose
4. Is jonger dan 35 jaar en heeft een voorgeschiedenis van migraine met aura of focale

neurologische symptomen. Of is 35 jaar of ouder en heeft een voorgeschiedenis van migraines (met of zonder aura of focale neurologische symptomen).

5. Heeft een voorgeschiedenis van ernstige dyslipoproteïnemie

6. Is gediagnosticeerd met diabetes mellitus

7. Heeft klinisch significante leverziekte

8. Heeft een schildklier-, bijnier- of androgene stoornis (bv. polycystisch eierstoksyndroom, congenitale bijnierhyperplasie, ziekte van Cushing of syndroom van Cushing, enz.);

OPMERKING: Raadpleeg protocol voor de volledige lijst

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	25-04-2016
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Microgynon-21
Generieke naam:	Ethinylestradiol
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2016
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	EUCTR2014-003944-11-NL
CCMO	NL56471.056.16