

Een multicentrische Dosis bepaling, Gerandomiseerde, Dubbelblind, Placebo -gecontroleerde Studie ter bepaling van de dagelijkse orale dosering van Estetrol (E4) voor behandeling van Vasomotore Symptomen in Post-Menopausale vrouwen.

Gepubliceerd: 03-02-2016 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primaire doelstelling werkzaamheid: Bepaling van de minimale effectieve dosis (MED) van de orale dosis van E4 door het evalueren van veranderingen in de frequentie en ernst van matige tot ernstige vasomotorische symptomen (VMS). Secundaire...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46289

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

E4 RELIEF

Aandoening

- Menopauzegebonden aandoeningen

Synoniemen aandoening

Menopausale Symptomen, Vasomotore Symptomen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Donesta Bioscience B.V. (attn. Mrs. Francoise Bruyère)

Overige ondersteuning: Donesta Bioscience

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Estetrol, Post Menopausaal, Vasomotore Symptomen, Vrouwen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire effectiviteitsvariabelen:

Er zijn 4 co-primaire effectiviteitsvariabelen:

1. Verandering in de wekelijkse frequentie van matige tot ernstige VMS vanaf het begin tot week 4.
2. Verandering in de wekelijkse frequentie van matige tot ernstige VMS vanaf het begin tot week 12.
3. Verandering in de ernst van matige tot ernstige VMS vanaf het begin tot week 4.
4. Verandering in de ernst van matige tot ernstige VMS vanaf het begin tot week 12.

Het puntensysteem voor de ernst van VMS wordt door de deelnemers in de agenda bijgehouden met behulp van de volgende scores:

Geen (0) = geen VMS symptomen

Mild (1) = warm gevoel, zonder zweten

Gemiddeld (2) = warm gevoel, met zweten Kunnen activiteiten blijven uitvoeren

Ernstig (3) = warm gevoel, met zweten Moeten activiteiten staken.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire effectiviteitsvariabelen::

Verandering vanaf het begin tot week 13 van de volgende GSM-symptomen (zelf-beoordeling van de VVA-proefpersoon).

- * Vaginale droogheid (geen, mild, gemiddeld of ernstig)
- * Vaginale en/of vulvaire irritatie/jeuk (geen, mild, gemiddeld of ernstig)
- * Dysurie (geen, mild, gemiddeld of ernstig)
- * Vaginale pijn geassocieerd met seksuele activiteit (geen, mild, gemiddeld of ernstig)
- * Vaginale bloedingen geassocieerd met seksuele activiteit (wel of niet)

De zelfbeoordeling van VVA wordt gedaan bij het begin/bezoek 2 en het einde van de behandeling (EOT)/Bezoek 4.

Verandering vanaf het begin tot week 5 en week 13 op de menopauze beoordelingsschaal (MRS)

De score stijgt puntsgewijs met toenemende ernst van subjectief waargenomen klachten in elk van de 11 items (ernst uitgedrukt in een score van 0 tot 4 voor ieder punt). Door het aanvinken van deze 5 mogelijke vakjes van de *ernst* voor elk van de punten, geeft de respondent haar persoonlijke beleving aan. De totale score van het MRS-bereik varieert tussen 0 (asymptomatisch) tot 44 (hoogste mate van klachten). De minimale/maximale scores variëren tussen de drie dimensies, afhankelijk van het aantal klachten die behoren bij de betreffende dimensie van de symptomen:

- * psychische symptomen: 0-16 punten (4 symptomen: depressief, prikkelbaar,

angstig, uitgeput)

- * somato-vegetatieve symptomen: 0-16 punten (4 symptomen: zweten/opvlieger, hartklachten, slaapstoornissen, gewrichts- en spierklachten)
- * urogenitale symptomen: 0-12 punten (3 symptomen: seksuele problemen, urinaire klachten, vaginale droogheid).

De MRS wordt ingevuld aan het begin/bezoek 2, behandelingsperiode/bezoek 3 en aan het einde van de behandeling (EOT)/bezoek 4.

Verandering in de vaginale pH vanaf het begin tot week 13

Uitgevoerd op locatie door een onderzoeker of gekwalificeerd personeel met behulp van een gestandaardiseerde vaginale pH-papiertest aan het begin/bezoek 2 en EOT/bezoek 4.

Verandering vanaf het begin tot week 13 in de vaginale MI (parabasale en oppervlakkige cellen)

Er worden monsters genomen tijdens het verkrijgen van een vaginale cytologie (begin/bezoek 2 en EOT/bezoek 4). Een MI is een verhouding verkregen door middel van het uitvoeren van een willekeurige telling van de drie belangrijkste celtypes (parabasale cellen, intermediaire cellen en oppervlakkige cellen) die zijn afgenomen van het plaveiselepitheel. Het aantal cellen wordt uitgedrukt als een percentage dat er als volgt uitziet: $MI = \% \text{ parabasale cellen}, \% \text{ intermediaire cellen}, \% \text{ oppervlakkige cellen}$.

Verandering vanaf het begin tot week 13 in de lipide- en glucosemetabolismemarkers, hemostatische variabelen en botvariabelen (triglyceriden, high-density-lipoproteïne [HDL]-cholesterol, low-density-lipoproteïne [LDL]-cholesterol, totaal cholesterol, nuchtere

bloedsuikerwaarde, insuline, geglyceerd hemoglobine en homeostase gemodelleerde insulineresistentie [HOMA-IR]; protrombine fragment 1 + 2, endogeen trombinepotentiaal [ETP]-gebaseerd geactiveerd proteïne C gevoeligheidsratio (APCsr ETP), D-dimeren, geslachtshormoonbindend globuline [SHBG], anti-trombine, proteïne-C, vrije proteïne-S, factor VIII, vrije tissue factor pathway inhibitor [TFPI], osteocalcine en C-terminale telopeptide [CTX-1]).

Er worden bloedmonsters genomen voor de identificatie van veranderingen van lipiden/lipoproteïnen, glucosemetabolismemarkers, hemostatische variabelen en botvariabelen bij het begin/bezoek 2 en EOT/bezoek 4.

Farmacokinetiek (PK)

Er worden bloedmonsters genomen voor het evalueren van E4-concentraties van de beginsituatie (begin/bezoek 2) en stabiele toestand (behandelingsperiode/bezoek 3 en EOT/bezoek 4).

Veiligheidsvariabelen

Voor niet-gehysterectomeerde deelnemers, wordt bi-laag baarmoederslijmvlies dikte geëvalueerd door de TVUS (wijzigingen van de dikte van het baarmoederslijmvlies) en bloedingspatroon door dagelijks dagboek opname. Andere veiligheidsparameters met inbegrip van ongewenst voorval (AE) toezicht, fysiek en gynaecologisch onderzoek (met inbegrip van de vitale functies en borstonderzoek), elektrocardiogram (ECG), routine klinisch laboratoriumtests (bv hematologie en scheikunde) worden geëvalueerd in zowel gehysterectomeerde

als niet-gehysterectomeerde deelnemers.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het doel van HRT is het verminderen van menopauzale symptomen, het meest belangrijk zijn de vasomotore symptomen (VMS), zoals opvliegers. Andere ziekten en symptomen geassocieerd rondom en tijdens de menopauze en reagerend op oestrogeen therapie zijn osteoporose, vaginale atrofie en slaapstoornissen (indien gerelateerd aan opvliegers). VMS komen het vaakst voor in de late menopauze overgang en vroege post menopauze. VMS zijn de belangrijkste menopauzale klachten. Schattingen stellen dat ongeveer 75% van de vrouwen die meer dan 50 jaar oud zijn last heeft van opvliegers (Utian, Speroff et al. 2005). De meesten hebben ongeveer 2 jaar last van opvliegers, maar bij ongeveer 10% duurt dit langer dan 10 jaar (Rodstrom, Bengtsson et al. 2002a, 2002). VMS kan bijdragen aan fysieke en psychosociale stoornis, met als gevolg een vermindering van de kwaliteit van leven, en zijn een van de belangrijkste redenen waarom vrouwen medische zorg zoeken voor de menopauze (Santoro 2008). De epitheliale bekleding van de vagina en urethra zijn zeer gevoelig voor oestrogeen en oestrogeen deficiëntie leidt tot het dunner worden van beide epithelia. Dit leidt tot vulvovaginale atrofie (VVA) en urinaire klachten wat symptomen veroorzaakt van vaginale droogheid, jeuk, dyspareunie, dysurie, frequent urineren en een verhoogd risico van terugkerende urineweginfecties.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling werkzaamheid: Bepaling van de minimale effectieve dosis (MED) van de orale dosis van E4 door het evalueren van veranderingen in de frequentie en ernst van matige tot ernstige vasomotorische symptomen (VMS).

Secundaire doelstelling werkzaamheid: Het evalueren van de effecten van verschillende doseringen van E4 op het urogenitale menopauzesyndroom (GSM), ook wel vulvovaginale atrofie (VVA) genoemd, op de vaginale maturatie-index (MI), op de vaginale pH, op de verandering in de menopauze beoordelingsschaal (MRS), op het lipide- en glucosemetabolisme, op hemostatische en bot laboratoriumvariabelen en E4-concentraties bij aanvang en stabiele status.

Veiligheidsdoelstelling: Om de veiligheid in niet-gehysterectomeerde deelnemers te evalueren door monitoring van transvaginal Ultrasonografie wijzigingen (TVUS) van de dikte van het baarmoederslijmvlies bij elk studiebezoek tijdens de behandelingsperiode E4/placebo en door dagelijks dagboek opname voor het bloedingspatroon. Om de veiligheid te beoordelen in zowel gehysterectomeerde

als niet-gehysterectomeerde deelnemers door (ernstige) bijwerkingen ([S] AE) toezicht, fysiek en gynaecologisch onderzoek (met inbegrip van de vitale functies en borstonderzoek), een elektrocardiogram (ECG), routine klinische laboratoriumtests (bijvoorbeeld hematologie en scheikunde).

Onderzoeksopzet

Proef personen worden willekeurig tot een van de behandelingsgroepen toegewezen (2,5 mg E4, 5 mg E4, 10 mg E4, 15 mg E of placebo) in een 1:1:1:1:1 ratio. De randomisatie zal worden gestratificeerd per centrum.

Alle behandelingen (E4 of Placebo) worden eenmaal daags (QD) oraal toegediend gedurende ten minste 12 opeenvolgende weken tot de laatste biologische evaluaties (na maximaal 91 dagen) zijn uitgevoerd. Na de behandelingsperiode met E4/placebo ondergaan alleen de proefpersonen met een baarmoeder gedurende 14 dagen een progestageenbehandeling met 10 mg dydrogesteron QD.

Het onderzoek bestaat uit 5 studiebezoeken. Een uitwasperiode (meestal 1-4 weken) is vereist voor de run-in periode in geval dat eerder oestrogeen of progesteron bevattende geneesmiddelen gebruikt zijn.

.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle behandelingen waaronder placebo wordt toegediend, 1 capsule per os toegediend QD (groep 1) gedurende ten minste 12 opeenvolgende weken tot de laatste biologische evaluaties (dag 91 maximum) uitgevoerd. Na de E4 / placebobehandeling periode zullen alleen de patiënten met een intacte baarmoeder progestageen therapie ontvangen voor 14 dagen met 10 mg dydrogesteron QD.

Inschatting van belasting en risico

Zie vanaf pagina 31 in het protocol.

Het onderzoek bestaat uit 5 studiebezoeken. Visite 1 (Een pre/screening en uitwasperiode, meestal 1-4 weken voor screening).

Visite1a (Screening visite tot 1 week voor de Run-In periode); Visite 2 (Randomisatie en Nulmeting Dag -1), Visite 3 (Week 5), Visite 4 (Einde van de Behandeling [EOT]/Week 13) en Visite 5 (Einde van de studie [EOS]/Week 16).

Na de screening, is er een run in periode van 2 weken (Dag -15 tot Dag -2) waarin de opvliegers iedere dag in een elektronisch dagboek opgeschreven worden (e-diary). Na Visite 4, de laatste 3 weken dat het dagboek ingevuld moet worden, worden alleen de bloedingsonderzoeken volgens de bloedsingschaal zoals beschreven in sectie 8.2.3 van het protocol gebruikt. Opvliegers en pilgebruik hoeven niet opgeschreven te worden.

Proefpersonen moeten de inname van het onderzoeks product opschrijven in een elektronisch dagboek (e-dagboek).

Gynaecologisch onderzoeken tijdens screening (visite1a), Einde van de Behandeling (visite 4) en Einde van de Studie / Follow Up (visite 5).

Cervicale Pap smear tijdens screening .

Urine Zwangerschaps Test tijdens screening.

TVUS tijdens screening , visite 2, visite 3, visite 4 en visite 5.

Borst Onderzoek tijdens screening, visite 4 en visite 5.

Mammography tijdens screening tenzij er een normaal resultaat beschikbaar binnen 9 maanden voorafgaand aan de studie start.

Zelf Onderzoek van Vulva /en Vaginale (vulvovaginal) symptomen tijdens visite 2, visite 4.

ECG tijdens visite 1a, visite 4.

Routine urinalyse, visite 1a, visite 4.

Een nuchtere bloedafname tijdens visite 1a, visite 2, visite 3, visite 4, visite 5.

Voordelen van HRT zijn dat het de beste therapie voor verlichting van opvliegers / opvliegers en nachtelijk zweten en vaginale droogheid en atrofische veranderingen is. Daarnaast heeft dosis gerelateerd een voordeel voor gezonde botten en preventie van osteoporose. HRT heeft ook aangetoond dat het het libido en de kwaliteit van leven verbeterd. Tenslotte kan HRT worden toegediend via meerdere routes (oraal, transdermaal, injectie, intra-uteriene, vaginale) en kan derhalve op basis van persoonlijke voorkeur voor de meeste vrouwen die deze behandeling nodig hebben.

Risico's van HRT omvatten oestrogeen-afhankelijke endometriale neoplasie; echter de combinatie HRT (oestrogeen plus progestageen) kan dit risico vrijwel volledig elimineren. Er is een verhoogd risico voor borst- neoplasma wanneer de HRT combinatie continu voor 5 jaar of langer gebruikt wordt; echter er is thans geen risico geassocieerd met oestrogeenmonotherapie, alhoewel deze gegevens controversieel zijn. Momenteel zijn er ook tegenstrijdige gegevens die wijzen op een verhoogd risico op eierstokneoplasie na 5 jaar HRT. Andere risico's omvatten gevoeligheid van de borsten en zwelling.

Er is een laag risico op trombo-embolische aandoeningen; echter dit risico neemt toe met de leeftijd en andere risicofactoren (bijvoorbeeld hart- en vaatziekten, obesitas, breuken, nierziekte, congenitale en verworven stollingsneiging, roken). Inductie of verergering van hypertensie is ook

gevonden bij enkele vrouwen hoewel HRT doorgaans geassocieerd wordt met het terugdringen van de hypertensie. Vrouwen met hart -en vaatziekten moeten niet beginnen of doorgaan met HRT ter preventie van primaire of secundaire coronaire hartziekte. Momenteel is er onvoldoende bewijs om te beweren dat langdurige HRT cardiovasculaire uitkomsten verbetert en er kan een verhoogd risico op een beroerte zijn.

Andere kleine risico's omvatten vaginale bloeden secundair aan baarmoederslijmvlies stimulatie die kunnen worden verzacht met progestageen therapie; misselijkheid of braken ook is opgemerkt in een klein percentage vrouwen.

Andere minimale risico's zijn vaginale bloedingen secundair bij endometrium stimulatie die verzacht kunnen worden met progestageen therapie; misselijkheid of braken is ook opgemerkt in een klein percentage vrouwen.

Contra-indicaties omvatten niet gediagnosticeerde genitale; bekende of vermoedelijke oestrogeen-afhankelijke neoplasie (het risico van het gebruik in de overlevenden is niet bekend); actieve diepe veneuze trombose, pulmonaire embolie of een voorgeschiedenis hiervan; actieve of recente arteriële trombo-embolische aandoeningen (beroerte of hartinfarct); lever disfunctioneren of ziekte; bekende of vermoedelijke zwangerschap; en vrouwen die kunnen een overgevoeligheid voor HRT voorbereidingen.

Contactpersonen

Publiek

Donesta Bioscience B.V. (attn. Mrs. Francoise Bruyère)

Rue Saint-Georges 5/7
Liège 4000
BE

Wetenschappelijk

Donesta Bioscience B.V. (attn. Mrs. Francoise Bruyère)

Rue Saint-Georges 5/7
Liège 4000
BE

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. Vrouwen in de leeftijd van 40 tot en met 65 jaar, die ten minste 7 matige tot ernstige opvliegers per dag of ten minste 50 matige tot ernstige opvliegers per week hebben in de week voorafgaand randomizatie.
2. Body Mass Index (BMI) tussen of gelijk aan 18,0 en 35,0 kg/m².
3. Post-menopauzale status gedefinieerd als amenorroe gedurende tenminste 12 opeenvolgende maanden OF minstens 6 weken post-operatieve bilaterale ovariectomie zonder hysterectomie.
Opmerking: Hoewel de duur van amenorroe aanvankelijk wordt bepaald door de medische geschiedenis van de deelnemer ten tijde van het screeningsbezoek, moet de menopauzale status bij randomizatie worden bevestigd door een aantoonbaar niveau van follikel stimulerend hormoon van (FSH) > 40 IU/L. Daarnaast is voor vrouwen met een chirurgische menopauze een kopie van het pathologisch verslag vereist of een verklaring op briefpapier van de arts van de patiënt waarin wordt bevestigd dat beide eierstokken zijn verwijderd.
4. Vrouwen met een intacte baarmoeder met een tweelagige endometriumdikte van ≥ 5 mm op TVUS.
5. Negatieve zwangerschapstest.
6. Een goede lichamelijke en geestelijke gezondheid, naar het oordeel van de hoofdonderzoeker (PI), op basis van medische, chirurgische en gynaecologische anamnese, lichamelijk onderzoek, gynaecologisch onderzoek, klinisch laboratorium en de vitale functies.
7. De deelnemer heeft schriftelijke geïnformeerde toestemming voor toelating tot het onderzoek ondertekend en voorzien van datum.
8. De deelnemer is in staat om de vereisten van het protocol, de instructies en de in het protocol vermelde beperkingen te begrijpen en na te leven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

Exclusion criteria

1. Vrouwen met een intacte baarmoeder, baarmoederaandoening of medische aandoening, waaronder:
 - a. tweelagige endometriumdikte > 5 mm, zoals bepaald d.m.v. TVUS;
 - b. de aanwezigheid van een vleesboom/vleesbomen, die de evaluatie van het endometrium d.m.v. TVUS belemmeren;
 - c. geschiedenis of aanwezigheid van baarmoederkanker;
 - d. aanwezigheid van endometriumhyperplasie;
 - e. aanwezigheid van een endometriumpoliep met hyperplastisch of kwaadaardig epitheel.
2. Niet-gediagnosticeerde vaginale bloeding in de afgelopen 12 maanden.
3. Elke geschiedenis van kwaadaardige tumoren met uitzondering van een basaalcelcarcinoom (behalve in de voorafgaande 2 jaar) of plaveiselcelcarcinoom van de huid (behalve in het afgelopen jaar). Klinisch significante bevindingen tijdens het borstonderzoek en/of een verdenking van borstkanker op basis van de mammografie waarvoor aanvullende klinische tests nodig zijn om borstkanker uit te sluiten (eenvoudige cysten bevestigd door echografie zijn echter toegestaan). Opmerking: Een screeningsmammogram is vereist, tenzij de deelnemer in de afgelopen 9 maanden al een schriftelijke documentatie van een mammogram heeft.
4. Een abnormaal cervicaal uitstrijkje bij vrouwen met een intacte baarmoeder (deze test binnen 18 maanden of bij het screeningsvisite uit te voeren), waarbij een cervicale dysplasie is aangetoond, die hoger is dan een laaggradige squameuze intra-epitheliale laesie. Vrouwen die gediagnosticeerd zijn met atypische plaveiselcellen van onbepaalde betekenis (ASCUS) mogen deelnemen.
5. Systolische bloeddruk (BP) hoger of lager dan 90-140 mmHg, diastolische bloeddruk hoger of lager dan 60-90 mmHg en/of hartslag hoger of lager dan 40-100 bpm. Patiënten met milde tot matige hypertensie, die onder controle gehouden wordt met een stabiele anti-hypertensie-behandeling mogen deelnemen, indien zij voldoen aan de criteria voor deelname/uitsluiting.
6. Elke klinisch significante afwijking, die is vastgesteld op de 12-afleidingen ECG. 7. Geschiedenis van veneuze of arteriële trombo-embolische aandoeningen (bijv. diep veneuze trombose, longembolie, beroerte, myocardiaal infarct, angina pectoris etc.), geschiedenis van bekende stollingsstoornissen of abnormale stollingsfactoren.
8. Diabetes mellitus met een slechte glycemische controle in de afgelopen 6 maanden laboratorium bepaald door glucosewaarden buiten de normaalwaarden, en hemoglobineglycaat boven 7%.
9. Dyslipoproteïnemie maakt de patient vatbaar voor atherosclerotisch cardiovasculaire lijden (ASCVD). Wanneer een deelnemer een 10-jarige ASCVD score * 5% behaalt volgens de ASCVD risico schatter (ACC/AA, Cardiovascular risk assessment guideline, 2013), mag ze niet in de studie opgenomen worden. LDL cholesterol niveau * 190 mg/dL of triglycerides plasma niveau > 400 mg/dL zal altijd tot uitsluiting leiden. Als de deelnemer een lipide-verlagende behandeling krijgt, dan dient haar behandeling gedurende minimaal 1 maand voor de screening stabiel te zijn en dezelfde selectie criteria moeten worden gevolgd.
10. Roken > 10 sigaretten per dag of gebruik van > 1 ml/dag van nicotine bevattende

vloeistof voor elektronische sigaret

11. Aanwezigheid of voorgeschiedenis van een galblaasaandoening, tenzij er een cholecystectomy is uitgevoerd.

12. Systemische lupus erythematoses.

13. Multiple sclerose.

14. Acute of chronische leverziekte.

15. Acute of chronische nieraandoening, inclusief ernstige nierfunctiestoornis.

16. Ongecontroleerde schildklierziekten.

17. Deelnemer heeft een geschiedenis van zware depressie of posttraumatische stressstoornis (PTSS) in de periode van 2 jaar, OF een geschiedenis van een andere ernstige psychiatrische stoornis op welk moment dan ook (bijvoorbeeld schizofrenie, bipolaire stoornis etc.).

18. Gebruik van geneesmiddelen met oestrogeen of progestageen. Een uitwasperiode is vereist voorafgaand aan de inlooperperiode in het geval van het gebruik van:

a. vaginale hormonale producten (ringen, crèmes, gels): uitwassing van ten minste 4 weken,

b. transdermaal oestrogeen of oestrogeen/progestageen: uitwassing van ten minste 4 weken,

c. orale oestrogeen en/of progestageen: uitwassing van ten minste 4 weken,

d. intra-uteriene progestageentherapie: uitwassing van ten minste 4 weken,

Huidige gebruikers van progestageenimplantaten of alleen oestrogeen injecteerbare medicamenteuze behandeling worden niet toegelaten tenzij de behandeling meer dan 3 maanden geleden werd gestaakt. Huidige gebruikers van oestrogeenpellet therapie of een injecteerbare progestageenbehandeling worden niet toegelaten tenzij de behandeling meer dan 6 maanden geleden werd gestaakt.

19. Het gebruik van niet-hormonale behandelingen om opvliegers te verminderen. Een uitwasperiode van 1 week is vereist, voordat de inlooperperiode start, in het geval van het gebruik van een niet-hormonaal recept en behandelingen zonder voorschrift (OTC) voor opvliegers (zoals anti-depressiva paroxetine, escitalopram, venlafaxine en desvenlafaxine, of fyto-oestrogenen, zilverkaars etc.).

Merk op dat wanneer een van deze behandelingen gelijktijdig wordt gebruikt met een oestrogeen- of progestageen-bevattend medicijn, de uitwasperiodes kunnen gecombineerd worden en niet sequentieel hoeven te zijn.

20. Gebruik van medicatie die kan invloed hebben op de uitkomst van de VMS-eindpunten binnen 28 dagen vóór de Run-in periode. Dit omvat (maar is niet beperkt tot): SSRI's [selectieve serotonine heropname remmers], SNRI's [serotonine en noradrenaline heropname remmers], Dopaminerge of antidopaminergie drugs of gabapentine.

21. Geschiedenis of de aanwezigheid van allergie voor het onderzoeksproduct of geneesmiddelen uit deze klasse, of een geschiedenis van een geneesmiddelenallergie of andere allergie die, naar het oordeel van de onderzoeker deelname uitsluit.

22. Geschiedenis of aanwezigheid van allergie of intolerantie voor enig bestanddeel van het onderzoeksproduct.

23. Geschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik of -verslaving in de 12 maanden, zoals vastgesteld door de onderzoeker, oftewel de deelnemer gebruikt overmatig veel alcohol, gebruikt drugs, of heeft een aandoening die volgens de onderzoeker het vermogen van de patiënt om aan de vereisten voor het onderzoek te voldoen in gevaar kan brengen.

24. De sponsor, medewerkers van de Contract Research Organization (CRO) en het onderzoeksinstituut of hun familieleden, die direct verbonden zijn met dit onderzoek.

25. Patiënten met porphyria en deelnemers met een bekende of vermoede voorgeschiedenis

van klinisch significante systemische ziekten, instabiele medische aandoeningen, levensbedreigende ziekte of huidige kwaadaardige tumoren, die volgens de onderzoeker een risico met zich meebrengen voor de deelnemer.

26. Deelnemers van een ander klinisch onderzoek naar een geneesmiddel 1 maand (30 dagen) voor deelname aan het onderzoek, of personen die een te onderzoeken geneesmiddel gekregen hebben in de laatste 3 maanden (90 dagen).

27. Deelnemer die door de onderzoeker om welke reden dan ook ongeschikt wordt geacht.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-04-2016
Aantal proefpersonen:	34
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	N/A
Generieke naam:	Estetrol (E4)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	03-02-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen

(Wijchen)

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	EUCTR2015-004018-44-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02834312
CCMO	NL55895.072.16