

een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase III-onderzoek met parallelle groepen ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van een of meer behandelingen in de m. detrusor met 600 of 800 eenheden Dysport® voor de behandeling van urine-incontinentie bij proefpersonen met neurogene detrusoroveractiviteit als gevolg van ruggenmergletsel of multiple sclerose.

Gepubliceerd: 26-04-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Doelpopulatie: Proefpersonen met urine-incontinentie (UI) veroorzaakt door neurogene detrusoroveractiviteit (NDO) als gevolg van ruggenmergletsel (RML) of multiple sclerose (MS), die niet voldoende reageren op orale medicatie en die regelmatig schone...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47110

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Ipsen 222

Aandoening

- Overige aandoening
- Neuromusculaire aandoeningen
- Urinewegen tekenen en symptomen

Synoniemen aandoening

Urine-stoornis

Aandoening

urine-incontinentie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Ipsen Innovation

Overige ondersteuning: Ipsen Innovation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dysport, neurogene detrusoroveractiviteit, ruggenmergletsel, urine-incontinentie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt voor de werkzaamheid:

* Gemiddelde verandering ten opzichte van de nulmeting van het onderzoek

(beoordeeld bij de screening) tot week 6 na de eerste IMP-toediening in het

wekelijkse aantal UI-episodes:

* gemeten aan de hand van een 7-daags plasdagboek

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten voor de werkzaamheid:

Tijdstippen na de eerste en daaropvolgende behandelingen voor de beoordeling

van de eindpunten voor de werkzaamheid staan vermeld in Table 1 en Table 2

(protocol synopsis):

Metingen in het plasdagboek:

- * wekelijks aantal UI-episodes
- * dagelijkse plasfrequentie (totaal, alleen spontaan plassen, alleen CIC)
- * geplast volume in 24 uur (totaal, alleen spontaan plassen, alleen CIC)
- * volume per keer plassen (totaal, alleen spontaan plassen, alleen CIC)

Urodynamische metingen:

- * maximale cystometrische capaciteit (MCC)
- * maximale detrusordruk (MDP) tijdens opslagfase
- * volume bij de eerste onvrijwillige detrusorcontractie (Vol@1stIDC)
- * maximale detrusordruk bij de eerste onvrijwillige detrusorcontractie (PdetMax@1stIDC)
- * eindvuldruk [EFP, end fill pressure]
- * detrusorcompliantie (DC).

Door de patiënt gerapporteerde resultaten in vragenlijsten:

- * Incontinence Quality of Life (I-QoL) (vragenlijst over de kwaliteit van leven met betrekking tot incontinentie), totale samengevatte score
- * EuroQol 5-Dimension 5-Level (EQ-5D-5L) (gestandaardiseerde vragenlijst over de kwaliteit van leven op 5 gezondheidsgebieden met 5 meerkeuzeantwoorden)
- * modified Patient Global Impression - Improvement (mPGI-I) -score (score op de aangepaste vragenlijst over de algemene indruk van de patiënt - verbetering).

Percentage proefpersonen op tijdstippen na de eerste en daaropvolgende

behandelingen met:

- * geen UI-episodes (continentie bereikt)

- * UI-respons in verschillende mate (*30% verbetering, *50% verbetering, *75% verbetering enz.)

- * geen IDC's tijdens het urodynamisch onderzoek (urodynamische genezing is bereikt)

Duur van het effect na de eerste en daaropvolgende behandelingen.

Er zal een hiërarchische analyse worden verricht in de volgorde vermeld voor de volgende secundaire werkzaamheidsmetingen in week 6 na de eerste IMP-toediening:

- * gemiddelde verandering ten opzichte van de nulmeting van het onderzoek in MCC

- * gemiddelde verandering ten opzichte van de nulmeting van het onderzoek in MDP tijdens de opslagfase

- * gemiddelde verandering ten opzichte van de nulmeting van het onderzoek in Vol@1stIDC

- * percentage proefpersonen zonder UI-episodes (continentie is bereikt)

- * percentage proefpersonen zonder IDC's tijdens het urodynamisch onderzoek (urodynamische genezing is bereikt)

- * gemiddelde verandering ten opzichte van de nulmeting van het onderzoek in de totale samengevatte score op de I-QoL

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dysport® bevat het neurotoxinecomplex botulinetoxine type A (BTX-A) afkomstig van de bacterie Clostridium botulinum. Het middel voorkomt het vrijkomen van acetylcholine in de neuromusculaire synaps, waardoor de overdracht van zenuwsignalen wordt geblokkeerd, wat op zijn beurt tot zwakte of verlamming van

de geïnjecteerde spier leidt. Gedurende een periode van maanden herstelt de zenuwfunctie zich, waardoor het wellicht nodig kan zijn de behandeling regelmatig te herhalen. Dysport® is waardevol gebleken bij de behandeling van verschillende oogheelkundige en zenuwaandoeningen, waaronder blefarospasme, hemifaciale spasmen, spasticiteit en cervicale dystonie. Meer informatie vindt u in de onderzoekersbrochure (OB).

Doel van het onderzoek

Doelpopulatie:

Proefpersonen met urine-incontinentie (UI) veroorzaakt door neurogene detrusoroveractiviteit (NDO) als gevolg van ruggenmergletsel (RML) of multiple sclerose (MS), die niet voldoende reageren op orale medicatie en die regelmatig schone, intermitterende katheterisatie (clean intermittent catheterisation, CIC) moeten (laten) uitvoeren om hun blaasfunctie te reguleren.

Primair onderzoeksdoel:

- * Beoordeling van de werkzaamheid van twee Dysport®-doses (600 eenheden (E) en 800 E), vergeleken met placebo ter vermindering van UI vanaf de nulmeting tot week 6 na de eerste toediening van het experimentele geneesmiddel (investigational medicinal product, IMP).

Secundaire onderzoeksdoelen:

- * Beoordeling van de werkzaamheid van twee Dysport®-doses (600 E en 800 U), vergeleken met placebo voor het verbeteren van metingen in het plasdagboek, urodynamische eindpunten en door de patiënt gerapporteerde werkzaamheidseindpunten na de eerste IMP-toediening, waaronder beoordeling van de effectduur.
- * Beoordeling van de werkzaamheid van twee Dysport®-doses (600 E en 800 E) voor het verbeteren van metingen in het plasdagboek en door de patiënt gerapporteerde werkzaamheidspunten na toedieningen van het IMP als herhalingsbehandeling, waaronder beoordeling van de effectduur.
- * Beoordeling van de veiligheid van twee Dysport®-doses (600 E en 800 E) voor de behandeling van UI als gevolg van NDO.

Onderzoekopzet

Dit is een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase III-onderzoek met parallelle groepen ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van twee Dysport®-doses (600 E en 800 E) toegediend aan de blaas van volwassen proefpersonen met RML of MS, en UI als gevolg van NDO.

Dit onderzoek bestaat uit twee behandelperiodes:

- * Een dubbelblinde, placebogecontroleerde periode waarin de proefpersonen één keer het IMP toegediend krijgen, namelijk 600 E of 800 E Dysport® of placebo.
- * Een daaropvolgende dubbelblinde, actieve behandelperiode waarin de proefpersonen meerdere keren het werkzame IMP, 600 E of 800 E Dysport®,

toegediend kunnen krijgen als herhalingsbehandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

studie medicatie, Bladder diary measures, Urodynamic filling cystometry measures, Questionnaires

Inschatting van belasting en risico

Side effects of Dysport®

Side effects that have been reported after the injection of Dysport® into the bladder in clinical studies are usually mild or moderate, and include temporary muscle weakness, general weakness, pain just above your bladder, pain in hands and feet, urinary tract infections, blood in the urine, and pain due to the procedure. Some patients have also reported muscle weakness in arms after Dysport injection in the bladder.

Due to injection into the bladder muscle, sometimes patients may experience excessive relaxation of the bladder muscle that may result in a temporary increase in urine volume in the bladder after passing urine, or temporary retention of urine (inability to urinate). This is a concern in patients that are not routinely performing catheterization, however all patients invited for this study are performing catheterization routinely, and will be able to manage the excessive relaxation by continuing the catheterization.

Side effects, in general, commonly seen with the use of Dysport® in any location, are general weakness, tiredness, flu-like illness and injection site reactions, such as pain or bruising. Much more uncommon reactions include itching and rash. Hypersensitivity (allergic reaction) may occasionally be experienced.

Side effects resulting from spread of the effects of Dysport® to parts of the body away from the site of injection have been very rarely reported. These include excessive muscle weakness, difficulty breathing or swallowing which may lead to pneumonia (lung infection), which can result in death in extremely rare cases in patients who are ill due to spasticity. Please contact your doctor immediately if you experience any such symptoms. Excessive muscle weakness after Dysport® injection may impair your ability to drive.

As with any drug, side effects that were not previously known may occur. Side effects may go away after the treatment is stopped, but it is also possible that side effects may last a long time or may never go away. They may range from mild to life threatening and/or fatal.

It is important that you report to your study doctor all symptoms and side effects that you experience (however mild or severe), as soon as they appear, whether or not you think they are related to the study drug. More information in Appendix D of the Informed Consent form

Contactpersonen

Publiek

Ipsen Innovation

avenue du Canada 5
Les Ulis Cedex 91940
FR

Wetenschappelijk

Ipsen Innovation

avenue du Canada 5
Les Ulis Cedex 91940
FR

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) Schriftelijke geïnformeerde toestemming vóór alle procedures voor het onderzoek.
- 2) Man of vrouw, leeftijd 18 tot en met 80 jaar.
- 3) UI gedurende ten minste 3 maanden vóór de screening, door NDO als gevolg van RML of MS.
- 4) Proefpersonen met RML moeten een stabiel neurologisch letsel op niveau T1 of lager hebben dat ten minste 6 maanden vóór de screening is ontstaan. OF Proefpersonen met MS moeten volgens de onderzoeker klinisch stabiel zijn, zonder exacerbatie (schub) van MS

gedurende ten minste 3 maanden vóór de screening.

5) Proefpersonen moeten onvoldoende gereageerd hebben na ten minste 4 weken orale medicatie gebruikt bij de behandeling van NDO (zoals anticholinergica, bèta-3-agonisten) en/of onverdraagbare bijwerkingen hebben.

6) Bij proefpersonen die tijdens het onderzoek gelijktijdige orale medicatie voor NDO moeten blijven gebruiken, moet de dosis daarvan gedurende ten minste 4 weken vóór de screening stabiel zijn.

7) Proefpersonen die tijdens het onderzoek gelijktijdige orale medicatie voor NDO moeten blijven gebruiken, moeten bereid zijn dezelfde medicatie in dezelfde doses te blijven gebruiken tijdens de screening en gedurende ten minste 12 weken na de eerste IMP-toediening.

8) Systematische uitvoering van CIC om voor een adequate blaaslediging te zorgen (regelmatig CIC uitvoeren om de 4-6 uur tijdens de wakkere uren, of vaker). Het CIC-schema moet stabiel zijn gedurende ten minste 4 weken vóór de screening (CIC mag worden uitgevoerd door de proefpersoon zelf of door een verzorger).

9) De proefpersonen moeten bereid zijn om hetzelfde CIC-schema te blijven volgen tijdens de screening en gedurende ten minste 12 weken na de eerste IMP-toediening.

10) Vrouwelijke proefpersonen die kinderen kunnen krijgen, moeten een zwangerschapstest met een negatief resultaat hebben en bereid zijn om tijdens hun hele deelname aan het onderzoek betrouwbare voorbehoedsmiddelen te gebruiken. Betrouwbare vormen van anticonceptie zijn onder andere:

- * hormonale anticonceptiva (oraal, pleister, injectie)
- * dubbele barrière (mannencondoom plus zaaddodend middel, of vrouwenpessarium plus zaaddodend middel)
- * spiraaltje
- * mannelijke partner heeft een vasectomie ondergaan
- * totale onthouding van geslachtsgemeenschap met mannelijke partners (periodieke onthouding is niet aanvaardbaar).

Vrouwelijke proefpersonen die aan een van de volgende criteria voldoen, worden niet als vruchtbaar beschouwd:

- * postmenopauzaal zijn (leeftijd ≥ 47 jaar en amenorroe gedurende ten minste 12 opeenvolgende maanden)
- * operatief gesteriliseerd zijn (zoals bilaterale eileiderafbinding)
- * een hysterectomie ondergaan hebben
- * een bilaterale ovariëctomie ondergaan hebben.

11) Gedocumenteerde echografie van de urinewegen is beschikbaar in de 6 maanden vóór de screening, met de bevestiging dat er geen medische problemen bestaan die inschrijving voor het onderzoek beletten (zoals blaasstenen of onverklaarde niermassa).

* Er moet tijdens de screening een echografie van de urinewegen worden uitgevoerd indien deze niet in de 6 maanden vóór de screening is uitgevoerd of als er geen resultaten beschikbaar zijn.

12) In staat zijn om naar het oordeel van de onderzoeker te voldoen aan alle onderzoeksvereisten, inclusief regelmatig invullen van het 7-daagse plasdagboek en afleggen van alle ingeplande onderzoeksbezoeken. De verzorger mag indien nodig helpen bij het invullen van de onderzoeksdocumentatie en bij de procedures (inclusief het plasdagboek en de vragenlijsten).

Na het invullen van het plasdagboek voor de screening worden de volgende inclusiecriteria

beoordeeld:

13) Gemiddeld ten minste twee UI-episodes per dag genoteerd in het plasdagboek voor de screening.

14) Niet meer dan twee dagen zonder incontinentie genoteerd in het plasdagboek voor de screening.

Na afronding van het urodynamisch onderzoek voor de screening worden de volgende inclusiecriteria beoordeeld:

15) NDO (gedefinieerd als de aanwezigheid van onvrijwillige contracties van de m. detrusor (involuntary detrusor contractions, IDC's) tijdens de opslagfase van de urodynamische vullingcystometrie).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1) Alle huidige aandoeningen (anders dan NDO) die de blaasfunctie kunnen beïnvloeden, onder andere:

- * voornamelijk stress-UI (in plaats van NDO-gerelateerde incontinentie),
- * blaasstenen,
- * huidige symptomatische urineweginfectie,
- * huidige actieve urogenitale infectie, zoals genitale wratten,
- * uturusprolaps,
- * cystokèle,
- * rectokèle.

Een lichte uturusprolaps, cystokèle of rectokèle zonder invloed op de blaasfunctie vormt geen exclusie criterium.

2) Eerdere of huidige tumor of maligniteit met aantasting van de wervelkolom of het ruggenmerg, of een andere niet-stabiele oorzaak van RML.

3) Operatie voor blaasstenen minder dan 6 maanden vóór de screening.

4) Operatie voor uturusprolaps, cystokèle of rectokèle minder dan 6 maanden vóór de screening.

5) Eerdere open operatie voor NDO, zoals een vergrotende cystoplastiek.

6) Eerdere plaatsing van een urethrastent of sfincterotomie.

7) Eerdere of huidige diagnose van, of symptomen/tekenen/onderzoeken die wijzen op een relevante urologische aandoening of bekkenaandoening, onder andere:

- * maligniteit van de urinewegen (zoals blaas-, prostaat-, urethra- of nierkanker),
- * hydronefrose,
- * interstitiële cystitis, blaaspijnsyndroom,
- * cysten van de ductus van Müller,
- * bestralingscystitis,
- * urogenitale tuberculose.

8) Eerdere of huidige niet-onderzochte hematurie. Proefpersonen met onderzochte hematurie kunnen zich inschrijven voor het onderzoek als relevante urologische/renale pathologie naar tevredenheid van de onderzoeker is uitgesloten.

9) Alle aandoeningen die cystoscopische toediening van de behandeling of gebruik van CIC verhinderen, zoals urethrastricturen.

- 10) Huidige verblijfsblaaskatheter, of verwijdering van de verblijfsblaaskatheter minder dan 4 weken vóór de screening.
 - 11) Behandeling met BTX-A voor een urologische aandoening (zoals behandeling van de m. detrusor of m. sphincter urethrae) binnen 9 maanden vóór de screening.
 - 12) Behandeling met BTX-A voor een niet-urologische aandoening binnen 3 maanden vóór de screening.
 - 13) Blaasinstillatie met een farmaceutisch middel minder dan 3 maanden vóór de screening.
 - 14) Gebruik van capsaïcine of resiniferatoxine minder dan 6 maanden vóór de screening.
 - 15) Gebruik van neuromodulatie/elektrostimulatie voor urinewegsymptomen/incontinentie binnen 4 weken vóór de screening. Een geïmplanteerd apparaat voor neuromodulatie moet ten minste 4 weken vóór de screening worden uitgeschakeld en tijdens de hele onderzoeksdeelname uitgeschakeld blijven.
 - 16) Gelijktijdige therapie die naar het oordeel van de onderzoeker de evaluatie van de veiligheid of werkzaamheid van het IMP zou verstoren en/of voor confounding van de onderzoeksresultaten zou kunnen zorgen.
 - 17) Voorgeschiedenis van chronisch drugs- of alcoholmisbruik.
 - 18) Vrouwelijke proefpersoon die tijdens het onderzoek zwanger is of zwanger wil worden, of die momenteel borstvoeding geeft.
 - 19) Medische aandoeningen of ziekten die het neuromusculaire functioneren zouden kunnen verstoren, zoals gediagnosticeerde myasthenia gravis, syndroom van Lambert-Eaton of amyotrofische laterale sclerose.
 - 20) Gebruik van medicatie met invloed op de neuromusculaire overdracht, zoals curare-achtige depolariserende stoffen, lincosamiden, polymyxinen, anticholinesterasen en antibiotica uit de groep van aminoglycosiden.
 - 21) Eerdere primaire of secundaire uitgebleven respons op botulinumtoxines voor de beoogde aandoening.
 - 22) Bekende overgevoeligheid voor BTX-A of voor een van de bestanddelen in de samenstelling van het IMP (inclusief koemelkeiwit).
 - 23) Voorgeschiedenis van allergie voor of niet kunnen verdragen van het anestheticum of de antibiotica die de onderzoeker tijdens het onderzoek wil gebruiken.
 - 24) Niet in staat om te stoppen met medicatie met anticoagulerende/trombocytenaggregatieremmende effecten gedurende ten minste 3 dagen vóór elke IMP-toediening en te hervatten op de dag na elke IMP-toediening (laagmoleculairgewichtheparines mogen binnen 3 dagen van de IMP-toediening worden gebruikt).
 - 25) Aandoeningen die overmatig bloeden kunnen veroorzaken (zoals hemofilie of tekort aan stollingsfactoren).
 - 26) Aandoeningen of situaties waardoor de proefpersoon volgens de onderzoeker een aanzienlijk risico loopt, die voor confounding van de onderzoeksresultaten kunnen zorgen, of die een belemmering kunnen vormen voor de deelname aan het onderzoek door de proefpersoon.
 - 27) Behandeling met een nieuw experimenteel geneesmiddel of hulpmiddel in de 4 weken vóór de screening of gepland om te gebruiken tijdens de onderzoeksperiode. Bovendien moeten vóór de screening ten minste 5 eliminatiehalfwaardetijden verstreken zijn sinds de stopzetting van een nieuw experimenteel geneesmiddel.
- Na het invullen van het plasdagboek voor de screening en wanneer de laboratoriumuitslagen van het bloed voor de screening beschikbaar zijn, worden de volgende exclusiecriteria

beoordeeld:

28) Geplaste hoeveelheid urine *3 liter gedurende één periode van 24 uur in het plasdagboek voor de screening.

29) Serumcreatinine *2 keer de bovengrens van de normaalwaarde bij de serumchemie voor de screening.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	20-04-2017
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Dysport
Generieke naam:	Clostridium botulinum toxin type A-haemagglutinin complex
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-04-2016

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2018

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2015-003471-30-NL
Ander register	IND 122205
CCMO	NL56929.029.16