

Een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek met parallelle groepen in meerdere centra met sequentiële dosistitratie, ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van mirabegron bij pediatrische proefpersonen van 5 tot < 18 jaar oud met overactieve blaas

Gepubliceerd: 01-07-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Doelstellingen
Primaire* De werkzaamheid van mirabegron bij kinderen evalueren (5 tot < 18 years of age) with OAB
Secundaire* De werkzaamheid van mirabegron bij kinderen evalueren (5 tot < 18 years of age) with OAB
* De veiligheid en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49390

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Dolfijn studie
(Study 178 CL 204)

Aandoening

- Blaas- en blaashalsaandoeningen (excl. stenen)

Synoniemen aandoening

Overactieve blaas (OAB)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astellas Pharma

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 3, Mirabegron, Overactieve blaas, Pediatrische proefpersonen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Eindpunten

Primaire

* Verandering ten opzichte van de uitgangssituatie aan het einde van de

behandelingsperiode van 12 weken:

* Gemiddelde aantal micturations per 24 uur

Secundaire uitkomstmaten

Eindpunten

Secundaire

* Verandering ten opzichte van de uitgangssituatie aan het einde van de

behandelingsperiode van 12 weken:

* Gemiddelde volume ongeldig per 24 uur

* Maximaal volume ongeldig verklaard

- * Gemiddelde aantal incontinentieepisodes overdag per 24 uur
- * Gemiddelde aantal nachtelijke incontinentie-episodes per 24 uur
- * Gemiddelde aantal micturations overdag per 24 uur
- * Aantal droge (incontinentievrije) dagen per 7 dagen aan het einde van de behandelingsperiode van 12 weken
- * Aard, frequentie en ernst van AE's
- * Klinische laboratoriumtests (hematologie, biochemie en urineonderzoek)
- * Vitale functies (bloeddruk en pols)
- * Routine 12-lead ECG
- * PVR-volume
- * Vragenlijst over aanvaardbaarheid en smakelijkheid
- * Geschikte farmacokinetische parameters worden berekend op basis van het gebruikte farmacokinetische populatiemodel

Tabel verder op volgende pagina

Verkennd

- * Percentage proefpersonen met een vermindering van incontinentieepisodes overdag (< 50% reduction [nonresponder], 50% [partial responder] and 100% [responder])
- * Verbetering ten opzichte van baseline in slechtste incontinentiesortering
- * Verandering vanaf de uitgangssituatie aan het einde van de behandelingsperiode van 12 weken, gecorrigeerd voor vochtinname:
- * Gemiddelde aantal micturations per 24 uur
- * Verandering ten opzichte van de uitgangssituatie aan het einde van de behandelingsperiode van 12 weken (alleen adolescenten):

- * Gemiddelde aantal micturations overdag per 24 uur
- * Gemiddelde volume ongedig per 24 uur
- * Gemiddelde aantal incontinentie-episodes per 24 uur
- * Aantal droge (incontinentievrije) dagen per 7 dagen aan het einde van de behandelingsperiode van 12 weken (alleen adolescenten)
- * Gemiddelde aantal daggraad 3 of 4 (PPIUS) urgentieepisodes per 24 uur (alleen adolescenten)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Achtergrond

De huidige studie is ontworpen om de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van mirabegron te evalueren bij pediatrische proefpersonen met overactieve blaas (OAB).

De studie maakt deel uit van het klinische programma van de sponsor voor de ontwikkeling van mirabegron voor de behandeling OAB bij pediatrische patiënten. Huidige medicamenteuze therapie voor OAB bestaat uit orale antimuscarinica zoals oxybutynin. Hoewel de overgrote meerderheid (ongeveer 90%) patiënten hiermee met succes kunnen worden behandeld, is de ontwikkeling van alternatieve therapie wenselijk vanwege onvoldoende werkzaamheid en/of de bijwerkingen van beschikbare therapieën.

Mirabegron is een eersteklas, selectieve menselijke bèta 3 adrenerge receptor (AR) agonist, vertegenwoordigt een klasse van geneesmiddelen voor de behandeling van OAB met een direct werkingsmechanisme. Mirabegron is momenteel verkrijgbaar als 25 mg en 50 mg tabletten. Een orale suspensie wordt ook onderzocht voor de behandeling van OAB en neurogene detrusor overactiviteit (NDO) in de pediatrische populatie.

De populatie voor deze pediatrische klinische werkzaamheidsstudie (Studie 178 CL 204) bij mirabegron is pediatrische patiënten met OAB.

Behandeling van overactieve blaas bij pediatrische bevolking

Klassieke behandeling van OAB bij pediatrische patiënten bestaat uit urotherapie gevolgd door antimuscarinische therapie als de urotherapie niet voldoende is. Andere therapieën voor OAB worden ook beschreven.

Urotherapie

Standaard urotherapie omvat informatie over en demystificatie van de

nietigverklaring functie en disfunctie, instructie over het vervallen van gewoonten (zoals regelmatige nietigverklaring, nietigverklaring houding), levensstijl advies met betrekking tot vochtinname, preventie van constipatie, registratie van symptomen en destructie gewoonten in blaas dagboeken en ondersteuning via regelmatige follow-up door een zorgverlener.

Specifieke interventies omvatten verschillende vormen van bekkenbodemtraining (ontspanning, contractie), gedragsmodificatie, elektrische stimulatie, catheterisatie en biofeedback (gebruik van objectieve maatregelen, bijvoorbeeld uroflow of oppervlakteelektromyografie (EMG) om kinderen te laten zien hoe ver ze hun bekkenbodem ontspannen tijdens het vervallen). Urotherapie kan ook elementen van cognitieve gedragstherapie [Nevéus et al, 2006].

Andere therapieën voor OAB

Alternatieve medicamenteuze therapie voor OAB omvat antimuscarinische therapie zoals oxybutynine.

Neuromodulatie wordt ook gebruikt bij patiënten die niet adequaat reageren op medicamenteuze therapie.

Niet-klinische en klinische gegevens

Gedetailleerde informatie uit niet-klinische en klinische studies uitgevoerd met mirabegron is te vinden in de [Investigator's Brochure]. Niet-klinische en klinische gegevens worden ook samengevat in de huidige lokaal beschikbare productinformatie voor mirabegron.

Niet-kritische gegevens

De standaard niet-klinische farmacologiestudies zoals uitgevoerd voor het gebruik van mirabegron bij volwassen patiënten met OAB zijn ook relevant voor het gebruik ervan bij adolescente pediatrie patiënten met OAB of NDO.

Primaire niet-klinische farmacologiegegevens voor mirabegron vertaalt zich kwalitatief, maar niet kwantitatief naar menselijk klinisch gebruik in OAB.

Andere farmacologische effecten zoals de glucogenolytische effecten van mirabegron bij knaagdieren vertaalden zich niet in een effect bij de mens. Deze verschillen hebben betrekking op soortenverschillen in moleculaire biologie van de bèta 3 AR, verschillen in receptorverdeling en verschillen in koppeling met downstream effectormechanismen. Van deze factoren alleen receptor expressie of receptor-effector koppeling efficiëntie zijn waarschijnlijk variëren per leeftijd. Er is geen gedetailleerde informatie beschikbaar over mogelijke verschillen in expressie voor bèta-3-AR bij mensen of dieren tijdens de rijping. De schaarse beschikbare gegevens [Derweesh et al. 2000] suggereren dat eventuele veranderingen in bèta-adrenerge responsiviteit in de urineblaas van ratten kunnen worden verwacht op oudere leeftijd in plaats van in de kinderschoenen of adolescentie.

Klinische gegevens

De belangrijkste klinische aspecten van mirabegron verlengde afgifte tabletten bij volwassenen worden beschreven in de huidige lokaal beschikbare productinformatie voor mirabegron.

Doel van het onderzoek

Doelstellingen

Primaire

* De werkzaamheid van mirabegron bij kinderen evalueren (5 tot < 18 years of age) with OAB

Secundaire

* De werkzaamheid van mirabegron bij kinderen evalueren (5 tot < 18 years of age) with OAB

* De veiligheid en verdraagbaarheid van mirabegron evalueren bij pediatrische proefpersonen met OAB

* Evalueren van de farmacokinetiek na toediening met meerdere dosissen van mirabegron bij pediatrische proefpersonen met OAB

Verkenkend

* De werkzaamheid van mirabegron evalueren bij pediatrische proefpersonen met OAB

Onderzoeksopzet

Studieontwerp

Dit is een dubbelblinde, gerandomiseerde, multicenter, parallelle groep, placebo gecontroleerde sequentiële dosis titratie studie om de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van mirabegron te evalueren bij pediatrische proefpersonen met OAB. Mannelijke en vrouwelijke pediatrische onderwerpen 5 aan < 18 years of age with OAB; as defined according to the ICCS [Austin et al, 2014] who have had received 4 weeks of urotherapy prior to randomization. Het geplande totale aantal studielocaties omvat ongeveer 50 studielocaties in Europa, Latijns-Amerika, Afrika, het Midden-Oosten en Azië-Pacific.

Het onderzoek bestaat uit 3 periodes met een totale duur van 18 weken.

* Screeningperiode/urotherapie (4 weken):

Deze periode begint met bezoek 1/week 4 (screening) en eindigt met bezoek 3/week 0 (baseline). Nadat geïnformeerde toestemming/instemming is verkregen en onmiddellijk nadat de geschiktheid is bevestigd tijdens bezoek 1/week 4 (screening), zullen proefpersonen die verboden medicatie gebruiken 1 week washout voltooien (indien van toepassing), terwijl de aanvang van 4 weken urotherapie.

Na een geslaagd screeningsbezoek (bezoek 1/week 4 [screening]), moeten alle proefpersonen een 2-daags blaasedagboek (weekend) invullen om kennis te maken met het blaase-e-dagboek en de beoordelingen. Voltooiing van deze blaas e-dagboek moet beginnen in het weekend voorafgaand aan bezoek 2. Alle proefpersonen zullen ook een 7-daagse blaas e-dagboek de week voorafgaand aan de baseline bezoek. Het 7-daagse dagboek bestaat uit een 5-daagse weekday blaas e-diary en 2-daagse weekend e-diary.

* Dubbelblinde, placebogecontroleerde periode (12 weken):

Deze periode begint met de dag na bezoek 3/week 0 (baseline) en eindigt met

bezoek 7/week 12 (EoT).

Bij bezoek 3/week 0 (baseline) worden inclusie- en uitsluitingscriteria geëvalueerd. Onderwerpen die doorgaan met urotherapie die nog steeds voldoen aan de OAB-toelatingscriteria bij aanvang zullen worden gerandomiseerd. Proefpersonen bij wie de symptomen niet naar tevredenheid worden gecontroleerd met urotherapie en nog steeds voldoen aan de inclusie/uitsluitingscriteria, zullen in het onderzoek komen. Deze proefpersonen zullen worden gerandomiseerd om mirabegron in PED25 of placebo te ontvangen met behulp van een 1:1-verhouding. Proefpersonen met een lichaamsgewicht van ≥ 35 kg moeten de tablet ontvangen, tenzij ze geen tabletten kunnen slikken en zouden de orale suspensie als alternatief krijgen. Proefpersonen met een lichaamsgewicht < 35 kg or those who cannot be dosed with the tablet will receive an oral suspension. Daily investigational product (IP) administration will start on day 1 (i.e., the day after this visit) and continue at this dose until visit 5/week 4 (i.e., for 4 weeks). Urotherapy will continue throughout the study treatment period until visit 7/week 12 (EoT).

Bij bezoek 5/week 4 zal dosis up-titratie aan mirabegron in PED50 worden uitgevoerd, tenzij de onderzoeker vaststelt dat het onderwerp adequaat wordt behandeld voor OAB bij de PED25-dosis of als er veiligheidsproblemen zijn geïdentificeerd en beschouwd in verband met het gebruik van PED25. Dosis down titratie van PED50 naar PED25 kan worden gedaan op elk moment daarna om veiligheidsredenen.

Proefpersonen beginnen met de daaropvolgende 7-daagse blaas e-dagboeken ongeveer 7 dagen voor het aangegeven bezoek (of TC).

Farmacokinetische bloedmonsters worden verzameld tijdens bezoek 5/week 4 en bezoeken 7/week 12 (EoT) zoals aangegeven in het beoordelingsschema [Tabel 1].

* Follow-upperiode (2 weken):

Deze periode begint de dag na bezoek 7/week 12 (EoT) en eindigt met bezoek 8/week 14 (EoS). De follow-upperiode is van toepassing op alle onderwerpen die zijn gerandomiseerd en ip ontvangen.

Bij bezoek 7/week 12 (EoT) wordt de IP-administratie stopgezet en start een veiligheidswaarnemingsperiode van 2 weken.

Er zal een onafhankelijke DSMB worden opgericht. Een apart handvest beschrijft de verantwoordelijkheden van de DSMB.

Een geblindeerde tussentijdse analyse zal worden uitgevoerd nadat 50% van de kinderen gepland te worden gerandomiseerd hebben hun week 12/EoT beoordeling.

De tussentijdse analyse zal bepalen of de kans op een positieve studie met betrekking tot het primaire eindpunt bij het EoS groot genoeg is om de voortzetting van de studie te rechtvaardigen; anders zal de studie worden gestopt voor futiliteit.

Het IP zal niet worden verstrekt na de voltooiing van de studie zonder schriftelijke goedkeuring van de sponsor.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Mirabegron tabletten 25 mg of 50 mg (testproduct) en overeenstemmende placebo

Mirabegron orale suspensie met 8 mg/ml (testproduct) en overeenstemmende placebo

Inschatting van belasting en risico

De meest voorkomende bijwerkingen

Deze bijwerkingen werden ervaren door 1 of meer op de 100 deelnemers bij eerdere onderzoeken van mirabegron. Ze kunnen licht tot matig zijn.

ALGEMEEN

Duizeligheid

hoofdpijn

LEDEMATEN EN GEWRICHTEN

Zwelling van gewrichten (gewrichtszwelling)

HUID

Jeuk (pruritus)

Uitslag of netelroos (urticaria)

REPRODUCTIEF

Vaginale infectie

Jeuk van de vulva of vagina (vulvovaginale pruritus)

MAAG EN BUIK

Infectie van de blaas (cystitis)

Irritatie van de maag (gastritis)

Indigestie (dyspepsie)

Misselijkheid

Constipatie

Diarree

HART

Snelle of bonzende hartslag (hartkloppingen),

Verhoogde hartslag (tachycardie)

Verhoogde bloeddruk

Zeldzame bijwerkingen

Deze bijwerkingen werden ervaren door ongeveer 1 op de 1000 deelnemers bij eerdere onderzoeken van mirabegron. Ze kunnen ernstig zijn en vereisen dat u naar het ziekenhuis gaat.

HART

Onregelmatige hartslag (atriumfibrilleren, QT-verlenging) wat betekent dat de hartspier langer dan normaal nodig heeft om tussen slagen op te laden.

BLAAS

Niet in staat om de blaas volledig te legen (urineretentie)

OGEN

Zwelling van het ooglid (ooglidoedeem)

MOND

Zwelling van de lip (lipoedeem)

HUID

Zwelling onder de huid (angio-oedeem)

Ontsteking van kleine bloedvaten die voornamelijk de huid betreffen
(leukocytoclastische vasculitis)
Kleine paarse vlekken op de huid (purpura)

Zeer zeldzame bijwerkingen
Deze bijwerkingen werden ervaren door ongeveer 1 op de 10.000 deelnemers bij eerdere onderzoeken van mirabegron.

BLOEDVAT

Snelle en extreme verhoging van hoge bloeddruk (hypertensieve crisis)

Bijwerkingen met een frequentie die niet kan worden geschat
Deze bijwerkingen kunnen niet worden geschat aan de hand van de beschikbare gegevens.

MENTAAL

Niet kunnen slapen (slapeloosheid)
Verwarring (verwarde toestand)

Contactpersonen

Publiek

Astellas Pharma

1 Astellas Way Northbrook -
Illinois 60062
US

Wetenschappelijk

Astellas Pharma

1 Astellas Way Northbrook -
Illinois 60062
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Inclusiecriteria:

De proefpersoon komt in aanmerking voor het onderzoek als aan elk van de volgende wordt voldaan:

Inclusie bij bezoek 1/Week 4 (screening)

1. Door institutionele beoordelingscommissie/onafhankelijke ethische commissie goedgekeurde schriftelijke geïnformeerde toestemming/instemming met privacybescherming volgens landelijke voorschriften (bijv. algemene verordening gegevensbescherming voor onderzoekscentra in de Europese Unie) moet worden verkregen van de proefpersoon en/of de ouder(s)/juridische voogd(en) van de proefpersoon voorafgaand aan enige onderzoeksgerelateerde procedures (waaronder terugtrekking van verboden medicatie, indien van toepassing); instemming door de proefpersoon is verkregen zoals vereist door de plaatselijke wetgeving.
2. Proefpersoon heeft OAB zoals gedefinieerd volgens de ICCS-criteria.
3. De proefpersoon is man of vrouw tussen 5 en < 18 jaar oud bij de screening.
4. De proefpersoon weegt ten minste 11 kg bij de screening.
5. De proefpersoon is in staat om het IP in te nemen in overeenstemming met het protocol.
6. Proefpersoon stemt ermee in om een adequate hoeveelheid vloeistof te drinken tijdens verzameling van urine in het weekend, zoals voorgeschreven door de onderzoeker.
7. De proefpersoon en ouder(s)/juridische voogd(en) van de proefpersoon gaan ermee akkoord dat de proefpersoon niet zal deelnemen aan een ander interventioneel onderzoek tijdens deelname aan het huidige onderzoek.
8. De proefpersoon en ouder(s)/juridische voogd(en) van de proefpersoon zijn bereid en in staat om te voldoen aan de vereisten van het onderzoek en aan de beperkingen van de gelijktijdige medicatie.
9. Een vrouwelijke proefpersoon is niet zwanger (zie [bijlage 12.3 Anticonceptievereisten]) en ten minste één van de onderstaande omstandigheden zijn van toepassing:
 - a. Niet vruchtbaar zijn [zie bijlage 12.3 Anticonceptievereisten]

b. Vruchtbare vrouw die instemt met het volgen van de anticonceptierichtlijnen (zie [bijlage 12.3 Anticonceptievereisten]) vanaf het moment van geïnformeerde toestemming/instemming tot en met ten minste 30 dagen na laatste toediening van het IP

10. Een vrouwelijke proefpersoon dient vanaf de screening, gedurende de gehele onderzoeksperiode en tot 30 dagen na laatste toediening van het IP, af te zien van het geven van borstvoeding.

11. Een vrouwelijke proefpersoon dient vanaf de eerste dosis van het IP, gedurende de gehele onderzoeksperiode en tot 30 dagen na laatste toediening van het IP geen eicellen te doneren.

12. Een mannelijke proefpersoon met vrouwelijke partner(s) van vruchtbare leeftijd (inclusief borstvoeding gevende partner) moet instemmen met het gebruik van anticonceptie (zie [bijlage 12.3 Anticonceptievereisten]) tijdens de behandelingsperiode en gedurende 30 dagen na laatste toediening van het IP.

13. Een mannelijke proefpersoon mag in de behandelingsperiode en tot 30 dagen na de laatste toediening van het IP geen sperma doneren.

14. Een mannelijke proefpersoon met partner(s) die zwanger is (zijn) of borstvoeding geeft (geven), dient tijdens de zwangerschap in te stemmen met onthouding of het gebruik van een condoom, gedurende de gehele onderzoeksperiode en tot 30 dagen na laatste toediening van het IP.

Aanvullende inclusie bij bezoek 3/week 0 (baseline):

15. De proefpersoon moet een mictiefrequentie hebben van ten minste 8 keer (gemiddeld) per dag, in de 7 dagen voorafgaand aan bezoek 3/week 0 (baseline), zoals gedocumenteerd in het blaas e-dagboekje.

16. De proefpersoon moet overdag ten minste 1 incontinentie-episode (gemiddeld) per dag hebben, tijdens de periode van 7 dagen voorafgaand aan bezoek 3/baseline, zoals gedocumenteerd in het blaas e-dagboekje.

17. Een proefpersoon van die de symptomen niet voldoende onder controle zijn met urotherapie en nog steeds voldoet aan de inclusie-/exclusiecriteria zal beginnen met het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria:

De proefpersoon zal worden uitgesloten van deelname in dit onderzoek als deze aan één of meer van de volgende voldoet:

Exclusie bij bezoek 1/Week 4 (screening)

1. Proefpersoon heeft alleen overdag een uitzonderlijke urinefrequentie volgens de ICCS-definitie.

* Dit is van toepassing op een toilet-getraind kind dat de frequente behoefte heeft om te plassen dat wordt geassocieerd met kleine mictievolumes alleen overdag

* De plasfrequentie overdag is ten minste eenmaal per uur met een gemiddeld volume van < 50% van de verwachte capaciteit van de blaas (expected bladder

capacity, EBC) (meestal 10% tot 15%)

* Proefpersoon heeft een maximaal plasvolume (ochtendvolume uitgesloten) > EBC voor de leeftijd ($[\text{leeftijd} + 1] \times 30$) in ml, gebaseerd op het blaas e-dagboek

* Incontinentie is zeldzaam en nycturie is afwezig

2. Proefpersoon heeft een urinestroom die indicatief is voor pathologie anders dan OAB.

3. Proefpersoon heeft monosymptomatische enuresis.

4. Proefpersoon heeft disfunctioneel plassen.

5. Proefpersoon heeft een geblokkeerde blaasuitgang, behalve indien met succes behandeld.

6. Proefpersoon heeft anatomische anomalieën (chirurgisch behandeld of onbehandeld) die van invloed zijn op de functie van de lagere urinewegen.

7. Een proefpersoon met hematurie in een dipsticktest. In het geval van hematurie in een dipsticktest bij een vrouw tijdens de menstruatie, kan de test worden herhaald vóór de randomisatie (na het einde van de menstruatie).

8. Proefpersoon met diabetes insipidus.

9. Proefpersoon heeft nier- of blaasstenen.

10. Proefpersoon heeft last van chronische urineweginfectie of heeft meer dan 3 urineweginfecties gehad in de 2 maanden voorafgaand aan bezoek 1/week 4 (screening).

11. Proefpersoon heeft een polsslag > 99e percentiel voor de leeftijd.

12. Proefpersoon heeft stadium 2 hypertensie of proefpersoon heeft stadium 1 hypertensie die niet goed onder controle is, zoals gedefinieerd door de 2017 Richtlijnen voor klinische praktijken van de American Academy of Pediatrics.

13. Proefpersoon heeft een QTcF > 440 msec op het ecg bij de screening of een risico op QT-verlenging (bijv. hypokaliëmie, lang-QT-syndroom [LQTS] of familiale voorgeschiedenis van LQTS of lichaamsoefening-geïnduceerde syncope).

14. Aspartaat aminotransferase (AST) of alanine-aminotransferase (ALT) van de proefpersoon $\geq 2 \times$ bovenlimiet van de normaalwaarde (ULN) of totaal bilirubine (TBL) $\geq 1,5 \times$ ULN, naar leeftijd en geslacht (proefpersonen met het syndroom van Gilbert zijn uitgezonderd van de bilirubinedrempel).

15. Proefpersoon heeft lichte of matige nierfunctiestoornis (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid op basis van de gewijzigde Schwartz van < 60 ml/min per 1,73 m²).

16. Proefpersoon heeft een symptomatische UWI (symptomen zijn onder andere pijn, koorts, hematurie, nieuw beginnende slecht ruikende urine). Opmerking: als de UWI met succes is behandeld (klinisch herstel: bevestigd door de dipsticktest en herhaalde dipsticktest na 14 dagen [beide moeten negatief zijn]), kan de proefpersoon opnieuw wordt gescreend.

17. Proefpersoon heeft een voorgeschiedenis of aanwezigheid van een maligniteit.

18. De proefpersoon gebruikt geneesmiddelen die gevoelige substraten zijn van cytochroom P450 2D6 (CYP2D6) met een smalle therapeutische index of gevoelige substraten van P-glycoproteïne (P-gp) na het begin van de uitwasperiode.

19. Proefpersoon gebruikt of heeft gebruikt verboden voorafgaande en/of gelijktijdige medicatie(s).

20. Proefpersoon heeft een bekende of vermoede overgevoeligheid voor mirabegron of voor bestanddelen van de gebruikte formuleringen.

21. Proefpersoon heeft deelgenomen aan een ander klinisch onderzoek (en/of proefpersoon heeft onderzoeksbehandeling ontvangen binnen 30 dagen (of 5 halfwaardetijden van het geneesmiddel, of de limiet bepaald door landelijke wetgeving, afhankelijk van welke langer is) voorafgaand aan bezoek 1/week 4 (screening).
 22. Proefpersoon kreeg binnen 2 weken voorafgaand aan de screening urinekatheterisatie.
 23. Proefpersoon heeft constipatie zoals gedefinieerd door de Rome IV-criteria die kan niet succesvol kan worden behandeld vóór deelname aan het onderzoek.
 24. Vrouwelijke proefpersoon die zwanger geweest binnen 6 maanden voorafgaand aan de screening of borstvoeding heeft gegeven binnen 3 maanden voorafgaand aan de screening.
 25. Proefpersoon heeft een aandoening die de proefpersoon naar het oordeel van de onderzoeker ongeschikt maakt voor deelname aan het onderzoek.
- Aanvullende exclusie bij bezoek 3/week 0 (baseline):
26. De proefpersoon heeft alleen overdag een uitzonderlijke urinefrequentie volgens de ICCS-definitie, op basis van het blaas e-dagboekje.
 27. Proefpersoon heeft monosymptomatische enuresis die is bevestigd door het blaas e-dagboekje.
 28. Proefpersoon heeft een maximaal plasvolume (ochtendvolume uitgesloten) > EBC voor de leeftijd ($[\text{leeftijd} + 1] \times 30$) in ml, gebaseerd op het blaas e-dagboek.
 29. Proefpersoon heeft polyurie gedefinieerd als plasvolumes > 40 mg/kg baseline lichaamsgewicht gedurende 24 uur of > 2,8 l urine voor een kind dat ≥ 70 kg weegt (ICCS-definitie), gebaseerd op blaas e-dagboekje.
 30. Proefpersoon heeft een restvolume na plassen (PVR) > 20 ml (laagste PVR volumeresultaat) zoals gemeten door echografie.
 31. Proefpersoon lijdt aan symptomatische UWI (symptomen zijn onder andere pijn, koorts, hematurie, nieuw beginnende slecht ruikende urine). Opmerking: bij een symptomatische UWI moeten alle beoordelingen bij bezoek 3/week 0 (baseline) worden uitgesteld tot de UWI met succes is behandeld (klinische herstel: bevestigd door de dipsticktest en herhaalde dipsticktest na 14 dagen [beide moeten negatief zijn]) en de urotherapie dient door te gaan. Het uitgestelde bezoek 3/week 0 (baseline) moet binnen 14 dagen na het geplande bezoek 3/week 0 (baseline) plaatsvinden.
 32. Een proefpersoon met hematurie in een dipsticktest. In het geval van hematurie in een dipsticktest bij een vrouw tijdens de menstruatie, kan de test worden herhaald vóór de randomisatie (na het einde van de menstruatie).
 33. Proefpersoon heeft een polsslag > 99e percentiel voor de leeftijd.
 34. Proefpersoon heeft stadium 2 hypertensie of proefpersoon heeft stadium 1 hypertensie die niet goed onder controle is, zoals gedefinieerd door de 2017 Richtlijnen voor klinische praktijken van de American Academy of Pediatrics.
 35. Welke reden dan ook die, naar de mening van de onderzoeker, de proefpersoon ongeschikt maakt voor deelname aan het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Mirabegron
Generieke naam:	Myrbetriq
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	06-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2016-001767-37-NL
CCMO	NL74008.028.20

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 09-08-2024

Totaal aantal deelnemers: 0

Samenvatting resultaten

Trial never started

Datum eerste publicatie onderzoek

10-01-2024