

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo- en actief gecontroleerd onderzoek met parallelgroepen in meerdere onderzoekscentra ter evaluatie van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van doseringscombinaties van solifenacine succinaat en mirabegron ten opzichte van solifenacine succinaat en mirabegron als monotherapie bij de behandeling van de overactieve blaas

Gepubliceerd: 16-08-2013 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Primaire doelstelling *De werkzaamheid evalueren van combinaties met 2 doseringen van solifenacine en mirabegron in vergelijking met solifenacine en mirabegron monotherapie Secundaire doelstellingen *De werkzaamheid evalueren van combinaties met 2...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Blaas- en blaashalsaandoeningen (excl. stenen)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41698

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SYNERGY (178-CL-101)

Aandoening

- Blaas- en blaashalsaandoeningen (excl. stenen)

Synoniemen aandoening

overactieve blaas

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astellas Pharma

Overige ondersteuning: industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: mirabegron, overactieve blaas, solifenacine succinaat

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

*Verandering vanaf baseline in gemiddeld aantal incontinentie-episoden per 24

uur bij EoT

(einde van de behandeling)

*Verandering vanaf baseline in gemiddeld aantal micties per 24 uur bij EoT

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire werkzaamheidsvariabelen

*Verandering vanaf baseline in gemiddeld volume geledigd per mictie bij EoT

*Verandering vanaf baseline in symptoomlast, beoordeeld aan de hand van de

OAB-q bij EoT

*Verandering vanaf baseline in de beoordeling door de proefpersoon van de Treatment Satisfaction (behandelingstevredenheid) - visuele analoge schaal (TS-VAS) bij EoT

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De werkzaamheid evalueren van combinaties met 2 doseringen van solifenacine en mirabegron in vergelijking met solifenacine en mirabegron monotherapie bij patiënten met een overactieve blaas.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

*De werkzaamheid evalueren van combinaties met 2 doseringen van solifenacine en mirabegron in vergelijking met solifenacine en mirabegron monotherapie

Secundaire doelstellingen

*De werkzaamheid evalueren van combinaties met 2 doseringen van solifenacine en mirabegron vergeleken met placebo

*De veiligheid en verdraagbaarheid evalueren van combinaties met 2 doseringen van solifenacine en mirabegron vergeleken met solifenacine en mirabegron monotherapie en placebo

*De Patient Reported Outcomes ((PRO) of door de patiënt gerapporteerde uitkomsten) evalueren van combinaties met 2 doseringen van solifenacine en mirabegron vergeleken met solifenacine en mirabegron monotherapie en placebo

*De farmacokinetiek van de populatie en de relatie farmacokinetiek / farmacodynamiek onderzoeken van de combinaties met 2 doseringen van solifenacine en mirabegron met solifenacine en mirabegron monotherapie

Onderzoeksopzet

Dit is een multinationale, multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde en actief gecontroleerde fase 3-studie met parallelgroepen.

De studie omvat een enkelblinde placebo-inlooperperiode van 4 weken, gevolgd door een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde en actief gecontroleerde behandelingsperiode van 12 weken, gevolgd door een follow-upperiode van 2 weken waarin de proefpersoon placebo inneemt (enkelblinde placebo-uitlooperperiode). De proefpersonen komen naar de kliniek bij de screening (bezoek 1), aan het einde van de placebo-inlooperperiode (bezoek

2 / randomisatie), na 4, 8 en 12 weken van dubbelblinde behandeling (bezoeken 3, 4 en 5) en 2 weken na afloop van de dubbelblinde behandeling voor een follow-upbezoek (bezoek 6).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Experimenteel product en dosering: >Combinatie van 5 mg solifenacine + 25 mg mirabegron
>Combinatie van 5 mg solifenacine + 50 mg mirabegron
Vergelijkend geneesmiddel en dosering: >Placebo (3 verschillende tabletten; overeenkomstig solifenacine 5 mg, overeenkomstig mirabegron 25 mg en overeenkomstig mirabegron 50 mg)
>Solifenacinesuccinaat 5 mg >Mirabegron OCAS 25 mg >Mirabegron OCAS 50 mg

Inschatting van belasting en risico

Gebaseerd op de beschikbare data voor de monotherapieën en de combinatietherapie, wordt verwacht dat het mogelijke voordeel aan deelname aan deze studie weegt op tegen het mogelijke risico.

Contactpersonen

Publiek

Astellas Pharma

Sylviusweg 62
Leiden 2300 AH
NL

Wetenschappelijk

Astellas Pharma

Sylviusweg 62
Leiden 2300 AH
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. De proefpersoon is mannelijk of vrouwelijk en ten minste 18 jaar oud.
2. De door de Institutional Review Board (IRB, onafhankelijk controleorgaan) / Onafhankelijke Ethische Commissie (Independent Ethics Committee, IEC) goedgekeurde schriftelijke geïnformeerde toestemming en voorkeurstaal informatie omtrent gegevensbescherming volgens de nationale richtlijnen (bv. voorschriften van HIPAA voor Amerikaanse sites) moet worden verkregen van de proefpersoon of de wettelijke vertegenwoordiger voordat enige studiegerelateerde procedures plaatsvinden (inclusief stopzetting van verboden medicatie, indien van toepassing).
3. Vrouwelijke proefpersonen moeten ofwel:
 - * niet zwanger kunnen worden:
 - * postmenopauzaal zijn (gedefinieerd als ten minste 1 jaar geen menstruatie meer of in afwezigheid van een andere plausibele etiologie) voor de screening, of
 - * bewijs kunnen leveren van chirurgische sterilisatie (ten minste een één maand voorafgaand aan de screening) of een hysterectomie hebben ondergaan
 - * Of, als ze zwanger kunnen worden:
 - * een negatieve urinezwangerschapstest hebben bij de screening en
 - * een zeer doeltreffende anticonceptiemethode gebruiken, waaronder het vastgestelde gevestigde gebruik van orale, geïnjecteerde of geïmplanteerde hormonale anticonceptiemethoden, plaatsing van een spiraaltje (IUD of intrauterine device) of intra-uterien systeem (IUS). Geboortebeperking moet worden toegepast vanaf de screening, gedurende de studieperiode en gedurende 28 dagen na de laatste toediening van het studiegeneesmiddel.
4. Vrouwelijke proefpersonen mogen geen borstvoeding geven bij de screening of gedurende de studieperiode, en nog 28 dagen na de laatste toediening van het studiegeneesmiddel.
5. Vrouwelijke proefpersonen mogen geen eicellen doneren vanaf de screening en gedurende de studieperiode, en nog 28 dagen na de laatste toediening van het studiegeneesmiddel.
6. Mannelijke proefpersonen en hun vrouwelijke echtgenote / partner in de vruchtbare leeftijd moeten een zeer doeltreffende anticonceptiemethode gebruiken, waaronder vastgesteld gevestigd gebruik van orale, geïnjecteerde of geïmplanteerde hormonale anticonceptiemethoden, plaatsing van een spiraaltje (IUD) of IUS. Geboortebeperking moet worden toegepast vanaf de screening, gedurende de studieperiode en gedurende 90 dagen na de laatste toediening van het studiegeneesmiddel.
7. Mannelijke proefpersonen mogen geen sperma doneren vanaf de screening en gedurende de studieperiode, en gedurende 90 dagen na de laatste toediening van het studiegeneesmiddel.

8. De proefpersoon is bereid en in staat om het mictiedagboek en de vragenlijsten correct in te vullen en om zijn/haar vitale functies thuis te meten op vastgelegde tijdstippen, met behulp van het door het studiepersoneel verstrekte materiaal, en om de meetresultaten adequaat te noteren.
 9. De proefpersoon heeft symptomen van *natte* OAB (urinefrequentie mictiefrequentie en urge- incontinentie) gedurende minstens 3 maanden.
 10. De proefpersoon verklaart zich akkoord om niet deel te nemen aan een andere interventionele studie terwijl hij/zij onder behandeling is.
- Bij de randomisatie (bezoek 2):
11. De proefpersoon voldoet nog altijd aan alle inclusiecriteria van bezoek 1.
 12. De proefpersoon heeft een mictiefrequentie van gemiddeld minstens 8 keer per periode van 24 uur in de laatstetijdens de 7 dagen van de mictiedagboekperiode (met uitzondering van episoden van incontinentie).
 13. De proefpersoon heeft minstens 3 episoden van incontinentie doorgemaakt gedurende de mictiedagboekperiode van 7 dagen.
 14. De proefpersoon heeft ten minste 1 urgentie-episode doorgemaakt (graad 3 of 4 op de Patient Perception of Intensity of Urgency Scale [PPIUS]) per periode van 24 uur tijdens de mictiedagboekperiode van 7 dagen.
- Extra inclusiecriteria voor de ABPM-substudie
15. De proefpersoon is bereid en in staat om de ABPM-evaluatie te ondergaan gedurende 24 uur en om de 3 extra bezoeken aan de kliniek af te leggen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Bij de screening (bezoek 1):

1. Volgens de onderzoeker heeft de proefpersoon klinisch significante blaasledigingsobstructie met een risico op urineretentie.
2. De proefpersoon heeft een significant PVR-volume (> 150 ml).
3. De proefpersoon heeft significante stressincontinentie of gemengde stress-/urge-incontinentie met stress als doorslaggevende factor, zoals bepaald door de onderzoeker.
4. De proefpersoon heeft een neurologische oorzaak voor detrusoroveractiviteit (bv. neurogene blaas, diabetische neuropathie met autonome component of betrokkenheid van de blaas of systemische of centrale neurologische ziekte zoals multiple sclerose en de ziekte van Parkinson met autonome component of betrokkenheid van de blaas). Een autonome component kan geconcludeerd worden wanneer autonome functies zijn aangedaan, inclusief hartritme, bloeddruk, zweten en digestie.
5. De proefpersoon heeft een verblijfskatheter of beoefent intermitterende zelfkatheterisatie.
6. De proefpersoon heeft chronische ontsteking, zoals blaaspijnsyndroom / interstitiële cystitis, symptomatische blaasstenen of eerdere of huidige bestralingscystitis.
7. De proefpersoon heeft intravesicale behandeling ontvangen in de afgelopen 12 maanden met bv. botulinetoxine, resiniferatoxine, capsaïcine.
8. De proefpersoon heeft ongecontroleerd nauwehoekglaucoom, urine- of maagretentie, ernstige colitis ulcerosa of de ziekte van Crohn, toxisch megacolon, myasthenia gravis of andere contra-indicaties voor het gebruik van anticholinergica.

9. De proefpersoon heeft klinisch significante cardiovasculaire of cerebrovasculaire ziekten gehad in de 6 maanden voor de screening, zoals myocardinfarct, ongecontroleerde angina pectoris, significante ventrikularitmieën, beroerte en ernstig hartfalen (NYHA-klasse * III) (Bijlage 4).
10. De proefpersoon heeft een gemiddelde QTcF-interval > 450 msec. voor mannen of > 470 msec. voor vrouwen gebaseerd op de drievoud gemente ECGs gemeten bij de screening of loopt een risico op QT-verlenging (bv. familiale voorgeschiedenis van lang-QT-syndroom, hypokaliëmie).
11. De proefpersoon heeft een klinisch significant afwijkend 12-afleidingen-ECG.
12. De proefpersoon heeft ernstige hypertensie, gedefinieerd als een gemiddelde systolische bloeddruk in zithouding * 180 mmHg en/of een gemiddelde diastolische bloeddruk * 110 mmHg.
13. De proefpersoon heeft een matige tot ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse B of C) (Bijlage 5).
14. De proefpersoon heeft ernstige nierinsufficiëntie, gedefinieerd als eGFR < 30 ml/min./1,73 m².
15. De proefpersoon heeft een huidige of eerdere kwaadaardige aandoening van het bekken. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van kanker (niet van het bekken) komen in aanmerking als de proefpersoon therapie heeft ondergaan en als de proefpersoon al minstens 5 jaar ziektevrij is verklaard. Proefpersonen met volledig verwijderd basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom van de huid en volledig verwijderde baarmoederhalskanker in situ komen ook in aanmerking.
16. De proefpersoon krijgt momenteel een niet-farmacologische behandeling voor OAB, inclusief elektrostimulatietherapie (met uitzondering van een blaastrainingsprogramma of bekkenbodemoefeningen die meer dan 30 dagen voor de screening zijn gestart).
17. De proefpersoon gebruikt geneesmiddelen voor de behandeling van OAB of andere verboden geneesmiddelen. De proefpersoon wordt van deelname uitgesloten als hij/zij geneesmiddelen waarvoor beperkingen gelden, gebruikt onder andere omstandigheden dan diegene vermeld in de rubriek Concomitante medicatie (rubriek 5.1.3.2).
18. De proefpersoon heeft een bekende of vermoede overgevoeligheid voor solifenacinesuccinaat, mirabegron of een één van hun hulpstoffen.
19. Patiënten met alcohol- en/of drugsmisbruik of met een voorgeschiedenis van alcohol- en/of drugsmisbruik.
20. De proefpersoon heeft een aandoening die hem/haar volgens de onderzoeker ongeschikt maakt voor deelname aan de studie.
21. De proefpersoon heeft experimentele therapie gekregen binnen 28 dagen of 5 halfwaardetijden vóór de screening, afhankelijk van welke periode het langst is. Wanneer lokale richtlijnen een langere periode bepalen, moeten deze lokale richtlijnen voorrang krijgen.
22. De proefpersoon is een werknemer van de Astellas-groep, derden die betrokken zijn bij de studie of bij het team van het klinische studiecentrum.; Bij de randomisatie (bezoek 2):
23. De proefpersoon voldoet aan alle exclusiecriteria van bezoek 1.
24. De proefpersoon beschikt over bewijs van urineweginfectie (urinekeek met > 100.000 kve/ml), beoordeeld aan de hand van de monsters van het screeningsbezoek (B1). De proefpersoon kan opnieuw worden gescreend na een succesvolle behandeling van de urineweginfectie (bevestigd door een laboratoriumresultaat van negatieve urinekeek).
25. De proefpersoon had een gemiddelde totale dagelijkse hoeveelheid urine > 3000 ml zoals

opgenomen in de mictiedagboekperiode.

26. De proefpersoon heeft serumcreatinine > 150 $\mu\text{mol/l}$, AST en/of ALT > 2 x de bovengrens van normaal (ULN), of * γ -GT > 3 x ULN, of totaal bilirubine > 2 ULN beoordeeld aan de hand van de monsters van het screeningsbezoek (B1).;Ontheffingen aan de exclusiecriteria worden NIET toegestaan. ;Extra exclusiecriteria voor de ABPM-substudie

27. De proefpersoon werkt in nachtdienst.

28. De armomvang van de proefpersoon past niet in de beschikbare manchetmaten van ABPM-bloeddrukmetingen.

29. De proefpersoon wordt behandeld voor hypertensie en heeft een gemiddelde systolische bloeddruk in zithouding * 160 mmHg en/of een gemiddelde diastolische bloeddruk * 95 mmHg.

30. De proefpersoon heeft een hartslag in rust van < 45bpm of > 90 bpm of boezemfibrilleren.

31. De proefpersoon heeft gedocumenteerde veneuze trombose van de bovenste ledematen of heeft mastectomie ondergaan met oedeem in de niet-dominante arm.

32. De proefpersoon heeft een pacemaker.

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	21-01-2014
Aantal proefpersonen:	21
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam:	Betmiga
Generieke naam:	mirabegron
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vesicare
Generieke naam:	solifenacine succinaat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	03-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2015
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	EUCTR2012-005735-91-NL
CCMO	NL45543.018.13