

Studie van de pijnstillende effecten van herhaalde doses F13640 bij patiënten met een ruggenmergletsel en matige tot ernstige centrale neuropathische pijn. Een internationale, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met parallelgroep, uitgevoerd in verschillende onderzoekscentra.

Gepubliceerd: 03-04-2008 Laatste bijgewerkt: 07-05-2024

F13640 is een geneesmiddel dat inwerkt op de serotoninebanen; serotonine is een van de chemische boodschappers van de hersenen (5 HT1A-agonisten) die betrokken zijn bij de regeling van de pijngeleiding. Dit product werd al toegediend aan 121 gezonde...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Ruggenmerg- en zenuwwortelaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON31968

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

F13640 GE210

Aandoening

- Ruggenmerg- en zenuwwortelaandoeningen

Synoniemen aandoening

centrale neuropathische pijn, ruggenmergletsel

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pierre Fabre

Overige ondersteuning: Institut de Recherche Pierre Fabre

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: analgetische effecten, centrale neuropathische pijn, F13640, ruggenmergletsel

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het primaire criterium is de respons op de behandeling gedefinieerd als een

gemiddelde daling vanaf baseline, i.e. de laatste week vóór inclusie, met

minstens

30% op de pijnintensiteitsscore per 24 uur aangegeven op een numerieke schaal in

het elektronische dagboek in de laatste week vóór het einde van de behandeling

(D84 of vroegtijdige stopzetting voor om het even welke reden behalve een gebrek

aan werkzaamheid); patiënten bij wie de gemiddelde dagdosis noodmedicatie

gedurende de laatste week vóór het einde van de behandeling gestegen is met 15%

of meer in vergelijking met de laatste week vóór inclusie, zullen worden

beschouwd als niet-responders.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire criteria:

- Pijnintensiteit van de laatste 24 uur

- Score van pijnverlichting

- Paroxysmale pijn
- Met een borsteltje uitgelokte allodynetest (deze test zal worden uitgevoerd bij patiënten met alleen allodynie, op de geïdentificeerde allodyniezone, die kan variëren van patiënt tot patiënt maar ongewijzigd gebleven in de loop van de studie)
- Brief pain inventory (BPI)
- Neuropathic pain symptom inventory (NPSI)
- Vragenlijst over slaap (MOS-slaapschaal)
- Angst- en depressieschaal (HADS)
- Scores op spasticiteit van de quadriceps en reflexen (Modified Ashworth-schaal en Mayo-kliniekschaal)
- Loopschaal (WISCI II)
- Spasmeschaal (Penn)
- Spinal cord independence measure (SCIM)
- International Index of Erectile Function (IIEF)
- Hoffmann-reflex (H-reflex) van de musculus soleus
- Patient Global Impression of Change (PGIC)
- Hoeveelheid noodmedicatie

Veiligheidscriteria

Adverse events, vitale tekens, lichamelijk onderzoek, ECG, gewicht, laboratoriumtests.

PK-bloedstalen:

Vier (ambulante patiënt) tot zes bloedstalen (geïstitutionaliseerde patiënt):

één

staal op Dag 28 en Dag 56 en twee stalen (met een tussentijd van minstens 2 uur)
of vier stalen op Dag 84.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

F13640 is een krachtige, selectieve 5-HT_{1A}-receptoragonist. In preklinische studies gaf F13640 een krachtige pijnstilling in modellen van tonische nociceptieve pijn, chronische nociceptieve pijn en chronische neuropathische pijn van centrale of perifere oorsprong.

Er zijn veiligheids- en farmacokinetische gegevens beschikbaar bij jonge mannelijke vrijwilligers voor eenmalige toediening tot maximum 2,5 mg en herhaalde toediening tot maximum 2,25 mg/d gedurende 14 dagen, en bij gezonde bejaarde mannen en vrouwen in een dosis van 1 mg.

Doel van het onderzoek

F13640 is een geneesmiddel dat inwerkt op de serotoninebanen; serotonine is een van de chemische boodschappers van de hersenen (5-HT_{1A}-agonisten) die betrokken zijn bij de regeling van de pijnleiding. Dit product werd al toegediend aan 121 gezonde proefpersonen in een eenmalige dosis (van maximum 2,5 mg F13640) en in herhaalde doses (van maximum 2,25 mg/dag). Het werd ook toegediend aan één patiënt in een andere studie. F13640 wordt nog onderzocht en is nog niet bij de apotheek verkrijgbaar.

Met deze studie willen we de effecten van F13640 op uw pijnsymptomen beoordelen. Maar wij willen ook de invloed ervan evalueren op uw slaap, uw stemming en beweeglijkheid in vergelijking met een placebo, met andere woorden een stof zonder farmacologische werking. Daarnaast willen we de veiligheid van F13640 en de mate waarin het door patiënten verdragen wordt, evalueren.

Aan de studie zullen patiënten met matige tot ernstige centrale pijnlijke neuropathie (zenuwaandoening) na een letsel aan het ruggenmerg deelnemen. De studie zal uitgevoerd worden in verschillende landen en zal in totaal 14 maanden duren.

Onderzoeksopzet

dubbelblind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd onderzoek met parallelgroep

Onderzoeksproduct en/of interventie

Eén groep ontvangt tabletten van 0.5mg van product F13640 en de andere groep ontvangt placebo tabletten. Op dag 1 en 2 krijgen de patiënten 0,5 mg/dag F13640 of placebo toegediend. Als de patiënten deze dosis verdragen, wordt de dagdosis verhoogd tot 1 mg F13640 (of placebo) gedurende dag 3 en 4, vervolgens 1,5 mg F13640 (of placebo) op dag 5 en 6 en 2 mg F13640 (of placebo) van dag 7 tot dag 84. Naargelang de tolerabiliteitsevaluaties van de onderzoeker van dag 4 tot dag 84 zal de patiënt ofwel op dezelfde dosis gehouden worden, ofwel op het vorige dosisniveau worden teruggezet. Zodra de dosering stabiel of verlaagd is, mag ze niet meer worden verhoogd.

Inschatting van belasting en risico

Activiteit Bezoek Frequentie
Geïnformeerde toestemming B1 1
Criteria voor selectie/niet-selectie B1 1
Criteria voor inclusie/niet-inclusie B2 1
Randomisering B2 1
Behandeling Dagelijks B2-B6 84
PDA invullen Dagelijks 94
Dagelijks telefooncontact D2-D6 5
1 telefooncontact per week D8-D27 3
Algemeen lichamelijk onderzoek B1-B7 7
Vitale tekens B1-B7 7
ECG B1, B6, B7 3
Demografische gegevens B1 1
Medische/chirurgische voorgeschiedenis B1 1
Concomitante aandoeningen B1 1
Laboratoriumtests B1, B2, B4-B7 6
PK-stalen B4 en B5: 1 staal
B6: 2 of 4 stalen 4 of 6
Concomitante behandelingen B1-B7 7
Vragen naar adverse events B2-B7, D2-D6, D8-D27 14
DN4 B1 1
ASIA B2 1
Pijnscore per 24 uur Dagelijks in de PDA 94
Paroxysmale pijn Dagelijks in de PDA 94
Met een borsteltje uitgelokte allodynietest B1-B7 7
BPI B2, B4, B6 3
NPSI B2, B4, B6 3
MOS-slaap B2, B6 2
HADS depressie en angst B2, B6 2
Hoffmann-reflex B2, B6 2
Mod. Ashworth / Mayo-kliniek B2, B6 2
WISCI II B2, B6 2
Spasmen B2, B6 2
SCIM B2, B6 2
IIEF B2, B6 2
PGIC B6 1

Zie ook het werkschema op de laatste pagina van de synopsis op pg 21 van het protocol.

Wat betreft de risico's verwijzen naar de ICF. De risico's hebben te maken met het product en de bloedafnames.

Contactpersonen

Publiek

Pierre Fabre

45, Place Abel Gance
F-92654 Boulogne Cedex
Frankrijk

Wetenschappelijk

Pierre Fabre

45, Place Abel Gance
F-92654 Boulogne Cedex
Frankrijk

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)

- Ambulante patiënt of geïnstitutionaliseerde patiënt, man of vrouw

- Leeftijd tussen 18 en 65 jaar
- Diagnose van ruggenmergletsel (posttraumatisch, post-ischemisch, niet-progressieve myelitis, syringomyelie,*) gedurende ten minste 1 jaar met stabiele neurologische letsels gedurende ten minste 6 maanden vóór de selectie
- Diagnose van centrale neuropathische pijn als gevolg van een ruggenmergletsel, gebaseerd op klinische voorgeschiedenis, klinisch onderzoek en aangepaste beoordeling van de tekens en symptomen van de patiënt, in overeenstemming met de definitie van de International Association for the Study of Pain (IASP)
- Pijn die continu aanhoudt gedurende ten minste 6 maanden vóór de selectie
- pijnintensiteitsscore van de laatste 24 uur ≥ 4 en ≤ 9 op een 11-punts numerieke schaal op papier bij het selectiebezoek
- Verslag van minstens 4 beoordeelbare evaluaties van de pijnintensiteitsscore van de voorbije 24 uur in de PDA voor de 7 dagen voorafgaand aan de randomisering
- Gemiddelde pijnintensiteitsscore per 24 uur van de laatste 7 dagen ≥ 4 op een 11-punts numerieke schaal (NRS op PDA) vóór het randomiseringsbezoek
- DN4-score ≥ 4 bij selectie
- AST/SGOT en ALT/SGPT lager dan 2 maal de normale bovenwaarde bij de selectie
- Creatinineklaring > 60 ml/min.
- QTc lager dan de normale bovengrens bij de selectie
- voor de andere laboratoriumveiligheidstests en ECG-parameters, normale of als niet klinisch significant beschouwde waarden volgens het oordeel van de onderzoeker
- Patiënt heeft zijn/haar schriftelijke geïnformeerde toestemming gegeven of zijn/haar mondelinge geïnformeerde toestemming werd bevestigd door een getuige die onafhankelijk is van de onderzoeker en de sponsor, in geval van een stoornis van de motoriek in de armen
- Patiënt is aangesloten bij de sociale zekerheid of gelijkwaardig (volgens de nationale regelgeving)
- Patiënt is in staat om de tekst op het PDA-scherm te lezen en begrijpen, in staat om de akoestische boodschappen te horen en in staat om dagelijks een PDA te gebruiken gedurende de volledige studieperiode. Als de patiënt lichamelijk niet in staat is om de PDA te gebruiken of de vragenlijsten voor zelfstandige rapportering in te vullen, moet hij/zij bijgestaan worden door geïdentificeerde zorgverleners.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Alle omstandigheden die kunnen interfereren met de pijnevaluatie: aanwezigheid van pijn van andere oorsprong (nociceptieve, inflammatoire of perifere neuropathische pijncomponent) die de evaluatie van centrale neuropathische pijn gerelateerd aan een ruggenmergletsel kan vertekenen (bijvoorbeeld als de intensiteit van de pijn van andere oorsprong hoger is dan de intensiteit van de neuropathische pijn of als de patiënt niet in staat is om een onderscheid te maken tussen neuropathische pijn en pijn van andere oorsprong)
- Demyelinisering (multiple sclerose*)
- Complex regionale pijnsyndroom en andere overmatige neuropathische pijn
- Pijn gerelateerd aan volledige cauda equina-letsels

- Refractaire neuropathische pijn (geen reactie op meer dan 3 goed uitgevoerde therapeutische categorieën, die de patiënt voordien innam voor centrale neuropathische pijn)
 - Significante cognitieve stoornissen volgens de onderzoeker
 - Ernstige disautonome bloeddrukinstabiliteit
 - Hypertensie met SBD > 160 mm Hg en/of DBD > 90 mmHg
 - SBD < 120 mmHg bij zithouding
 - Majeure depressie die een farmacologische behandeling vereist
 - Diabetes mellitus
 - Elke klinisch significante lever-, nier-, respiratoire, gastro-intestinale, endocriene, cardiovasculaire, auto-immune, neurologische, psychiatrische of hematologische voorgeschiedenis of actieve aandoening die geen verband houdt met de oorzaak van de neuropathische pijn en die kan interfereren met de pijnevaluatie en het verloop van de studie, volgens de mening van de onderzoeker
 - Voorgeschiedenis van misbruik van alcohol of verdovende middelen in de 6 maanden voorafgaand aan de selectie, of verslaving aan alcohol of verdovende middelen in de 2 jaar voorafgaand aan de selectie
 - Zwangerschap of borstvoeding
 - Vrouw die kinderen kan baren en die niet bereid of in staat is om een medisch aanvaarde en goed gedocumenteerde anticonceptiemethode te gebruiken (chirurgische of hormonale geboortebeperring of een intra-uterien systeem alleen) gedurende de 2 maanden voorafgaand aan de opname in de studie, gedurende de volledige studieperiode en tot een maand na de laatste toediening van het studiegeneesmiddel, dit om een zwangerschap te voorkomen zolang de patiënt wordt blootgesteld aan het studiegeneesmiddel
- Er zal een zwangerschapstest worden uitgevoerd tijdens het selectiebezoek, op D1 vóór het begin van de behandeling, na de laatste toediening van het studiegeneesmiddel op D84 (of vroegtijdige terugtrekking) en aan het einde-studie-bezoek
- Man die een kind kan verwekken en die niet bereid of in staat is om een doeltreffende anticonceptiemethode te gebruiken zolang hij deelneemt aan deze studie en tot een maand na de laatste toediening van het studiegeneesmiddel
- Inname van een niet-toegelaten geneesmiddel, die niet kan worden stopgezet
 - Voor patiënten die werden behandeld met een verboden geneesmiddel moet een uitwasperiode van ten minste 5 T_{1/2} van de behandeling worden gerespecteerd vóór inclusie op D1.
 - Patiënt met voorgeschiedenis van farmacologische gevoeligheid over overgevoeligheid voor 5-HT-agonisten
 - Voorgeschiedenis van allergie voor geneesmiddelen of allergische reactie op dit moment
 - Patiënt in de exclusieperiode van een vorige studie (ten minste 5 T_{1/2} van het vorige onderzoeksproduct)
 - Patiënt betrokken bij een ander biomedisch onderzoek tijdens de studie
 - Patiënt die niet kan worden gecontacteerd in een noodgeval
 - Is een familielid of collega (secretaresse, verpleegster, technicus,*) van de onderzoeker
 - Mentaal niet in staat om de aard, de doelstellingen en mogelijke gevolgen van de studie te begrijpen; of weigert om zich te onderwerpen aan de regels van de studie
 - Heeft zijn/haar vrijheid verspeeld door administratief of gerechtelijk vonnis of staat onder voogdij

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
(Verwachte) startdatum:	01-05-2008
Aantal proefpersonen:	36
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	F13640
Generieke naam:	F13640

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United

(Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-09-2008

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-11-2008

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-11-2008

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2007-003230-42-NL
CCMO	NL22233.060.08