

Een gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd, double-dummy onderzoek met parallelle groepen ter vaststelling van de veiligheid en werkzaamheid van oxycodon/naloxon- tabletten met gereguleerde afgifte bij proefpersonen met matige tot ernstige chronische pijn bij kanker.

Gepubliceerd: 08-08-2007 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

Het vaststellen van verbetering in de symptomen van obstipatie bij proefpersonen die worden behandeld met oxycodon/naloxon-tabletten met gereguleerde afgifte (OXN) vergeleken met proefpersonen die oxycodontabletten met gereguleerde afgifte ontvangen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON34017

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OXN tegen matige tot ernstige chronische pijn bij kanker .

Aandoening

- Overige aandoening
- Maagdarmselstelmotiliteit en defecatieaandoeningen
- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

chronische pijn bij kanker; kanker gerelateerde achtergrond pijn

Aandoening

pijnbestrijding

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Mundipharma

Overige ondersteuning: farmaceutisch bedrijf: Mundipharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: oxycodone naloxone obstipatie kanker pijn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Stoelgangindex (Bowel Function Index, BFI) zoals bij ieder beoordelingsbezoek vastgelegd in het Case Report Form (CRF). De stoelgangindex is de gemiddelde waarde van de drie afzonderlijke onderdelen van de BFI: gemak bij ontlasting (numerieke analoge schaal [NAS], 0=gemakkelijk/moeiteloos en 100=ernstige problemen); gevoel van onvolledige darmlediging (NAS, 0=in het geheel niet en 100= zeer sterk); persoonlijk oordeel over obstipatie (NAS, 0=in het geheel geen en 100=zeer sterk).

De hoeveelheid laxeermiddel zoals vastgelegd bij ieder bezoek. Het totaal aantal tabletten bisacodyl dat per week wordt gebruikt en het aantal tabletten bisacodyl dat dagelijks wordt gebruikt wordt vastgelegd in het CRF.

In de Brief Pain Inventory Short-Form (BPI-SF) (Cleeland, 1991) wordt bij ieder bezoek de pijn beoordeeld die door de proefpersoon wordt ervaren (ergst, minst, gemiddeld, actueel), alsmede de vermindering van de pijn door medicijnen en het verstorende effect van de pijn gedurende het afgelopen etmaal.

Hoeveelheid noodmedicatie zoals aangegeven op het etui met OXY IR.

Secundaire uitkomstmaten

Overige beoordelingen:

De Modified Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS) wordt uitgereikt bij bezoek 1, 2, 3, 4, 5 en 6.

De vragenlijsten EuroQol EQ-5Q, EORTC QLQ-C30 (Europese Organisatie voor Onderzoek en Kankerbehandeling) en PAC-SYM(b) worden overeenkomstig de onderzoeksplanning ingevuld tijdens de dubbelblinde behandelingsfase.

Het aantal malen dat de proefpersoon een stoelgang heeft gehad tijdens de laatste zeven dagen voor het bezoek en het aantal dagen waarop de proefpersoon een stoelgang heeft gehad tijdens de laatste zeven dagen voor het bezoek.

Veiligheidsbeoordelingen:

* ongewenste bijwerkingen (AE*s) (bij bezoek 1, 2, 6, 7, 9 en 13)

* uitslagen van klinisch laboratoriumonderzoek (bij bezoek 1, 6, 9 en 13)

* ECG (bij bezoek 1, 9 en 13)

* lichamelijk onderzoek (bij bezoek 1, 9 en 13)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Opiaat geralteerde darm problemen is een bijwerking geassocieerd met OxyContin®/ Oxygesic® en andere opiaat analgetica, die de continue behandeling van pijn patiënten beperkt en daardoor een van de voornamelijke redenen is van onvoldoende pijn therapie in het algemeen.

Naloxon is een narcotische antagonist die wordt gebruikt als een oplossing voor injectie bij de behandeling van opiaat overdosis. Wanneer oraal toegediend, kan het opiaat-geïnduceerde constipatie reduceren vanwege een locale actie in de maag. Het heeft een hoog eerste-stap metabolisme, wat een voordeel is daar het laxatieve effect bereikt kan worden door de locale actie in de maag, zonder belangrijk antagonisme van het narcotische analgetische effect van oxycodon.

Doel van het onderzoek

Het vaststellen van verbetering in de symptomen van obstipatie bij proefpersonen die worden behandeld met oxycodon/naloxon-tabletten met gereguleerde afgifte (OXN) vergeleken met proefpersonen die oxycodontabletten met gereguleerde afgifte ontvangen, op basis van de stoelgangindex (Bowel Function Index, BFI) en het gebruik van laxeermiddelen.

Het aantonen van de vergelijkbaarheid van oxycodon/naloxon-tabletten met gereguleerde afgifte (OXN) en oxycodontabletten met gereguleerde afgifte (OXY) bij de beheersing van chronische pijn bij kanker zoals beoordeeld op basis van de Brief Pain Inventory (BPI) en noodmedicatie zoals opgegeven door de proefpersoon

Overige doelstellingen:

Het beoordelen van de stoelgang en ongemakken op basis van de PAC-SYM(b)-vragenlijst.

Het beoordelen van de veiligheid van behandeling met OXN vergeleken met OXY op basis van de Modified Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS), ongewenste bijwerkingen (AE*s), elektrocardiogrammen (ECG*s) en laboratoriumtests.

Het beoordelen van de kwaliteit van leven op basis van EuroQol EQ-5D en EORTC

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, actief-gecontroleerd, double-dummy onderzoek met parallelle groepen naar het gebruik van OXN en OXY in de behandeling van matige tot ernstige chronische maligne pijn. In het onderzoek worden proefpersonen opgenomen met een voorgeschiedenis van kanker die permanente behandeling met opioïden vereist. De proefpersonen moeten een voorgeschiedenis hebben van obstipatie die het gevolg was van of werd verergerd door hun behandeling met opioïden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Bij B2 staken de proefpersonen de inname van de opioïden en laxeermiddelen die zij voorafgaande aan het onderzoek gebruikten. De proefpersonen worden bij dit bezoek willekeurig ingedeeld in een groep die OXN of een groep die OXY ontvangt. De proefpersonen ontvangen de dubbelblinde medicatie gedurende een periode van vier weken. De onderzoekers wijzigen de dosis van de opioïden die de proefpersoon voorafgaande aan het onderzoek gebruikte in een dosis oxycodon met gereguleerde afgifte (prolonged release, ofwel PR). De aanvangsdosis PR wordt bepaald op basis van de dosis opioïden die de proefpersoon vooraf gebruikte en op basis van de mate waarin hij/zij een verhoogde dosis opioïden nodig heeft om de pijn te beheersen. Tijdens de dubbelblinde fase wordt de onderzoeksmedicatie opgetitreerd tot maximaal 120 mg/dag oxycodon PR. Snelwerkende open-label oxycodoncapsules (OxylR) zijn gedurende de hele dubbelblinde fase beschikbaar bij wijze van noodmedicatie. OxylR wordt ingenomen in een dosis van circa een zesde van de dagelijkse dosis oxycodon PR en voor zover nodig om doorbrekende pijn te beheersen. Per 24 uur kunnen maximaal zes doses OxylR worden gebruikt. Als een proefpersoon regelmatig meer dan twee doses noodmedicatie per dag nodig heeft, dan moet de onderzoeker de dosis van de dubbelblinde medicatie van die proefpersoon met 10 mg/dag OXN/OXY verhogen volgens een dubbelblinde en double-dummy opzet. Als een proefpersoon meer dan 120 mg OXY/OXN PR of 120 mg OXY/OXN PR plus meer dan de volgens het protocol maximaal toegestane dosis OxylR nodig heeft, bijvoorbeeld als hij regelmatig meer dan twee nooddoses OxylR nodig heeft, dan dient die proefpersoon uit het onderzoek te worden teruggetrokken (zie >Concomiterende Medicatie m.i.v. Noodmedicatie > Pijnstillers>). Gedurende de hele dubbelblinde behandelingsfase ontvangen de proefpersonen laxeermiddel in de vorm van bisacodyltabletten. Vanaf de dag van de randomisering dient het gebruik van eerdere laxeermiddelen te worden gestaakt. Als de proefpersoon drie dagen na het begin van de dubbelblinde fase nog geen stoelgang heeft gehad, wordt begonnen met de inname van bisacodyl, hetgeen betekent dat op dat moment een laxeermiddel gebruikt moet worden. Onderzoekers kunnen hun proefpersonen er evenwel op wijzen dat zij bisacodyl als oraal laxeermiddel al eerder dan na drie dagen mogen gebruiken voor zover zij als gevolg van obstipatie ongemak ervaren. Na deze eerste periode van drie dagen mogen de proefpersonen de tabletten bisacodyl pas weer gebruiken vanaf 72 uur na hun meest recente stoelgang. Onderzoekers kunnen hun proefpersonen er evenwel op wijzen dat zij bisacodyl

als oraal laxeermiddel al eerder dan 72 uur na hun meest recente stoelgang mogen gebruiken voor zover zij binnen die 72 uur als gevolg van constipatie ongemak ervaren. Van bisacodyl mogen binnen een periode van zeven opeenvolgende dagen maximaal vijf doses worden ingenomen. Proefpersonen die de dubbelblinde fase afronden of hun deelname staken als gevolg van obstipatie maar nog wel aan alle insluiting- en uitsluitingcriteria voor de screening voldoen, kunnen deelnemen aan de 24 weken durende uitbreidingsfase. Zij ontvangen dan gedurende maximaal 24 weken open-label OXN. Tijdens de eerste zeven dagen van de uitbreidingsfase worden noodmedicatie (OxyIR) en laxeermiddel (bisacodyl) verstrekt. De bezoeken vinden plaats na één dag (B10), één week (B11), twaalf weken (B12) en 24 weken (B13). Afhankelijk van de plaatselijke wetgeving wordt maandelijks een bezoek afgelegd waarbij de medicatie wordt verstrekt.

Inschatting van belasting en risico

Lichamelijk onderzoek(maximaal 3 keer); bloed- en urinemonsters (maximaal 4 keer); vragenlijsten(maximaal 10 keer: BFI, EDRTC, EQ-5D, PAC-SYM (b), SOWS, BPI-SF, Bowel Movements; Vital Signs; gewicht; ECG (maximaal 3 keer).

De patient mag tijdens de studie geen ander laxeermiddel gebruiken dan Bisacodyl en niet eerder dan 72 uur na hun laatste stoelgang. Als de patient een andere pijnbestrijder dan Oxycodone gebruikt, zal de patient worden gevraagd om over te stappen op een doses Oxycodone met een equivalente werking aan hun vorige pijnbestrijder.

Gezien het feit dat vorige studies een positief resultaat lieten zien op de laxatie frequentie van de behandelde patienten, is de verwachting dat de invasieve handelingen in deze studie in een goede verhouding staan tot de voordelen die de patient er van kan verwachten.

Contactpersonen

Publiek

Mundipharma

Hohenstrasse 10
Limburg/ Lahn 65549
Germany

Wetenschappelijk

Mundipharma

Hohenstrasse 10

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. Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen van 18 jaar of ouder bij wie kanker is vastgesteld.
2. Vrouwelijke proefpersonen minder dan één jaar na de menopauze dienen bij een zwangerschapstest op een urinemonster tijdens het screeningbezoek een negatieve uitslag te vertonen, mogen geen borstvoeding geven en dienen bereid te zijn gedurende het hele onderzoek zeer betrouwbare geboortebeperkende middelen te gebruiken. Onder zeer betrouwbare geboortebeperkende middelen wordt verstaan middelen die bij consistent en correct gebruik een laag misluktingspercentage vertonen (minder dan 1% per jaar), zoals sterilisatie, implanteerbare, injecteerbare of gecombineerde orale anticonceptiva, bepaalde intra-uteriene (hormonale) middelen, seksuele onthouding of vasectomie bij de partner.
3. Proefpersonen die pijnstillers krijgen volgens WHO stap II of III en bij wie de opioïdenmedicatie leidt tot (verergering van) obstipatieproblemen blijkens:
 - a. de regelmatige medische behoefte aan laxeermiddelen voor ten minste drie darmledigingen per week, dan wel minder dan drie per week zonder gebruik van laxeermiddel;
 - b. vaststelling door de proefpersoon zelf dat zijn/haar obstipatie wordt veroorzaakt of verergerd door de opioïdenmedicatie die hij/zij voorafgaande aan het onderzoek gebruikt.
4. Proefpersonen met een gedocumenteerde voorgeschiedenis van matige tot ernstige, chronische pijn bij kanker die met behulp van opioïden permanent moet worden bestreden (aanvangsdosis oxycodon PR aan het begin van de dubbelblinde onderzoeksfase tussen 20 en 80 mg/dag) en die gedurende het onderzoek waarschijnlijk voordeel zullen hebben bij een opioïdentherapie volgens WHO stap III. De proefpersonen moeten bereid zijn hun huidige behandeling met pijnstillers op basis van opioïden te staken.
5. De proefpersonen moeten bereid zijn het gebruik van hun huidige laxeermiddelen te

staken en het onderzoeksspecifieke laxeermiddel te gebruiken.

6. Proefpersonen die een dagelijks vezelsupplement of bulkvormers gebruiken, kunnen uitsluitend deelnemen als zij gedurende het hele onderzoek een stabiele dosis en therapie kunnen handhaven en naar het oordeel van de onderzoeker bereid en in staat zijn om voldoende vocht tot zich te nemen.

7. Proefpersonen die bereid en (zowel geestelijk als lichamelijk) in staat zijn om deel te nemen aan alle aspecten van het onderzoek, met inbegrip van het gebruik van medicijnen, het geven van subjectieve evaluaties, het nakomen van geplande afspraken in het ziekenhuis, het deelnemen aan telefonische contacten en het naleven van de vereisten van het protocol, ten blijke waarvan zij een schriftelijke toestemmingsverklaring hebben ondertekend.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Proefpersonen die bij aanvang van de dubbelblinde fase een dosis oxycodon PR nodig hebben van > 80 mg/dag.
2. Een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor oxycodon, naloxon, bisacodyl of aanverwante producten en bestanddelen.
3. Proefpersonen bij wie opioïden om welke reden dan ook zijn gecontra-indiceerd, die lijden aan een ernstige ademremming met hypoxie en/of hypercapnie, ernstige COPD, cor pulmonale, ernstige astma bronchiale of paralytische ileus.
4. Proefpersonen die aantoonbaar lijden aan een significante aandoening aan hart en bloedvaten, nieren of lever of aan een psychiatrische aandoening zoals vastgesteld op basis van de medische voorgeschiedenis, klinisch laboratorium-onderzoek, ECG's en lichamelijk onderzoek, als gevolg waarvan de proefpersoon risico zou lopen door blootstelling aan de onderzoeksmedicatie of die tot een onjuiste analyse en/of interpretatie van de onderzoeksresultaten zou kunnen leiden.
5. Een abnormale concentratie aspartaat aminotransferase (AST:SGOT), alanine aminotrasferase (ALT; SGPT) of alkalinefosfaat (> drie maal de maximale normaallimiet) dan wel een abnormale concentratie bilirubine en/of kreatinine (> 1,5 maal de maximale normaallimiet).
6. Proefpersonen met een vastgestelde dan wel vermoedelijke instabiele metastase in de hersenen of compressie van de ruggengraat waardoor de behandeling met steroïden in de loop van het onderzoek mogelijk moet worden gewijzigd.
7. Proefpersonen met ongecontroleerde epileptische aanvallen.
8. Proefpersonen met een verhoogde intracraniale druk.
9. Proefpersonen die hypnotica dan wel andere neurodepressors gebruiken die naar het oordeel van de onderzoeker in combinatie met opioïdeonderzoeks-medicatie kunnen leiden tot extra neurodepressie.
10. Proefpersonen die lijden aan myxedema, niet afdoende behandelde hypothyreoïdie of bijnierinsufficiëntie.
11. Actieve alcohol- of drugsverslaving en/of een voorgeschiedenis van opioïdenmisbruik.
12. Proefpersonen die een vervangingstherapie volgen i.v.m. verslaving aan opioïden (bijv. methadon of buprenorfine).

13. Proefpersonen die aantoonbaar lijden aan een klinisch significante ziekte van het maagdarmkanaal (zoals paralytische ileus of peritoneale carcinosis) of significante structurele afwijkingen in het maagdarmkanaal (zoals littekenvorming, vernauwing enz.) die al dan niet verband houden met de onderliggende kanker of ziekteprogressie.
14. Proefpersonen bij wie een spastisch colon (IBS) is vastgesteld.
15. Proefpersonen die lijden aan diarree en/of ontweningsverschijnselen na gebruik van opioïden.
16. Proefpersonen die voorafgaande aan de screeningperiode een operatie hebben gehad of bij wie gedurende het onderzoek een operatie is gepland die tijdens het onderzoek van invloed zal zijn op de pijn en de stoelgang of die het de proefpersoon onmogelijk maakt het onderzoek af te ronden.
17. Cyclische chemotherapie die gedurende de twee weken voorafgaande aan het screeningbezoek wordt gevolgd dan wel tijdens het kernonderzoek is gepland en waarvan in het verleden is aangetoond dat ze van invloed is op de stoelgang. Proefpersonen die hun eerste chemotherapiecycle gedurende de twee weken voorafgaande aan het screeningbezoek dan wel tijdens de dubbelblinde onderzoeksfase ontvangen, zijn uitgesloten van deelname aan het onderzoek.
18. Radiotherapie die naar het oordeel van de onderzoeker van invloed is op de stoelgang of pijn tijdens de dubbelblinde onderzoeksfase.
19. Proefpersonen die momenteel naloxon gebruiken of dertig of minder dagen voor aanvang van de screeningperiode nog naloxon hebben gebruikt.
20. Proefpersonen die minder dan dertig dagen voor aanvang van het onderzoek (ofwel het begin van de screeningperiode) nog hebben deelgenomen aan een klinisch onderzoek naar een nieuw chemisch product of experimenteel medicijn. Gelijktijdige inschrijving in een andere klinische studie is niet toegestaan tenzij de enige reden van deze studie, tijdens de OXN2001 screening, is voor lange termijn follow-up of overlevingsdata.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 28-02-2008
Aantal proefpersonen: 12
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: niet van toepassing
Generieke naam: Oxycodon/naloxon tabletten met gereguleerde afgifte 10/5 mg

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: niet van toepassing
Generieke naam: Oxycodon/naloxon tabletten met gereguleerde afgifte 20/10 mg

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: niet van toepassing
Generieke naam: Oxycodon/naloxon tabletten met gereguleerde afgifte 40/20 mg

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: OxyContin 20 mg tabletten met gereguleerde afgifte
Generieke naam: Oxycodon hydrochloride
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: OxyContin 40 mg tabletten met gereguleerde afgifte
Generieke naam: Oxycodon hydrochloride
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-08-2007
Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-09-2007
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-09-2007
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-03-2008
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-05-2008
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-08-2008
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-11-2008
Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-11-2008
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-02-2009
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-02-2009
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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

Ander register

EudraCT

CCMO

ID

1

EUCTR2007-001313-42-NL

NL18431.098.07