

Een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met placebo controlegroep met een looptijd van 12 weken ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van prucalopride bij patiënten met chronische niet-kanker pijn die lijden aan opioïde geïnduceerde constipatie

Gepubliceerd: 04-06-2010 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

1. Primaire doelstelling: Evaluatie van de werkzaamheid van prucalopride in vergelijking met placebo over een behandelingsperiode van 12 weken bij patiënten van 18 jaar en ouder met chronische niet-kanker pijn die lijden aan OIC. 2. Secundaire...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Maagdarmselstel motiliteit en defecatieaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38356

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Gerandomiseerde studie bij patiënten met chronische pijn die lijden aan OIC

Aandoening

- Maagdarmselstel motiliteit en defecatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

Constipatie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Shire-Movetis NV

Overige ondersteuning: Shire-Movetis NV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Constipatie, Fase III, Opioiden, Prucalopride

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire werkzaamheidsparameter: het aandeel (%) van de patiënten met een gemiddelde wekelijkse frequentie van ten minste 3 SBM/week (een responder) gedurende de behandelingsperiode van 12 weken. Voor een geldige afleidbaarheid primaire eindpunt moeten minimaal 28 dagen aan e-dagboekgegevens beschikbaar zijn. Als minder e-dagboekgegevens beschikbaar zijn, wordt de patiënt beschouwd als een non-responder. Ter vergelijking van de behandelingsgroepen wordt de Cochran-Mantel-Haenszeltestcontrole voor het controleren van de stratificatiefactoren voor randomisering (leeftijdsklasse, land en geslacht) toegepast.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire werkzaamheidsparameters:

- Het aandeel (%) van de patiënten met een toename van ≥ 1 (spontane volledige) ontlasting [(Spontaneous Complete) Bowel Movement, (SC)BM]/week gedurende de gehele behandelingsperiode.
- Het aandeel (%) van de patiënten met ≥ 3 SCBM/week over de gehele

behandelingsperiode.

- Gemiddeld aantal (SC)BM/week en verandering ten opzichte van baseline.
- Aantal (SC)BM/week: descriptieve statistieken en verdeling in categorieën: 0, (0;1), [1;2); [2;3), [3;->).
- Consistentie per (SC)BM: descriptieve statistieken van 5-punt score en % (SC)BM met normale consistentie (type 3 of 4 op de Bristol-ontlastings-schaal) en % (SC)BM met harde/zeer harde consistentie (type 1 of 2 op de Bristolontlastings-schaal).
- Inspanning per (SC)BM: descriptieve statistieken van 5-punt score en % (SC)BM zonder inspanning en met zware/zeer zware inspanning.
- Aandeel (%) van patiënten met ≥ 3 SBM/week en met $\geq 50\%$ van SBM van type 3 of 4 op de Bristol-ontlastings-schaal bij milde of matige inspanning.
- Gevoel van volledige ontlasting per (S)BM: % (S)BM met gevoel van volledige ontlasting.
- Gemiddelde tijd tot eerste (SC)BM na inname van de onderzoeksmedicatie op dag 1 en dag 29.
- Gemiddeld aantal ingenomen tabletten Dulcolax® (bisacodyl) per week en gemiddeld aantal dagen waarop laxeermiddelen zijn ingenomen per week. De volgende schalen worden samengevat door descriptieve statistieken en door classificatie van het aandeel van de patiënten waarbij zich een toename van ≥ 1 punt heeft voorgedaan:
 - Algehele beoordeling van de ernst van de constipatie.
 - Algehele beoordeling van de werkzaamheid van de behandeling.
 - PAC-SYM totaalscore, subschaalscores en scores van afzonderlijke items.

- PAC-QOL totaalscore, subschaalscores en scores van afzonderlijke items.

De gegevens uit SF-12TM [lichamelijk component overzicht (Physical Component Summary, PCS) en mentaal component overzicht (Mental Component Summary, MCS)] worden gepresenteerd in de vorm van descriptieve statistieken.

Alle werkzaamheidsanalyses worden geëvalueerd voor de intent-to-treat populatie.

Indien zich een aanzienlijk aantal belangrijke protocolschendingen of voortijdige beëindigingen voordoen, wordt een per-protocol populatie gebruikt voor een gevoeligheidsanalyse.

Continue variabelen worden geanalyseerd door middel van een variantieanalysemodel (ANOVA). Vergelijkingen tussen groepen op basis van ordinale categorische variabelen worden geëvalueerd door middel van de Van Elteren-test. Voor nominale categorische variabelen wordt de Cochran-Mantel-Haenszel-test gebruikt.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zie protocol pagina 21.

Doel van het onderzoek

1. Primaire doelstelling:

Evaluatie van de werkzaamheid van prucalopride in vergelijking met placebo over een behandelingsperiode van 12 weken bij patiënten van 18 jaar en ouder met chronische niet-kanker pijn die lijden aan OIC.

2. Secundaire doelstellingen:

Evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van prucalopride bij patiënten van 18 jaar en ouder met chronische niet-kanker pijn die lijden aan OIC.

Documentatie van de plasmaconcentraties van prucalopride bij patiënten van 18 jaar en ouder met chronische niet-kanker pijn die lijden aan OIC.

Onderzoeksopzet

Dit is een multi-center, gestratificeerd, gerandomiseerd, parallel gegroepeerd, dubbelblind, placebo gecontroleerd fase III-onderzoek bij patiënten met chronische niet-kanker pijn die lijden aan OIC.

De patiënten worden gescreend en beginnen aan een aanlooperperiode van 2 weken (of 3 weken, indien de patiënt middelen gebruikt die de darmfunctie beïnvloeden) gedurende welke de aanwezigheid en graad van OIC wordt gedocumenteerd. Aan het begin van de aanlooperperiode wordt alle bestaande laxatieve medicatie ingetrokken en wordt de patiënten opgedragen hun eetgewoonten en levensstijl gedurende het onderzoek niet te wijzigen. Gedurende het gehele onderzoek wordt het de patiënten toegestaan een laxeermiddel [Dulcolax® (bisacodyl)] in te nemen als noodmedicijn, maar uitsluitend als ze gedurende de voorafgaande 48 uur geen ontlasting hebben gehad. Een klysma is alleen toegestaan als het innemen van Dulcolax® (bisacodyl) geen resultaat oplevert. De patiënt mag geen Dulcolax® (bisacodyl) innemen of klysma gebruiken binnen 24 uur voor en 24 uur na het begin van de dubbelblinde behandelingsperiode.

Na de aanlooperperiode worden de patiënten willekeurig evenredig (1:1) toegewezen aan de placebogroep of de prucalopridegroep, mits de patiënt voldoet aan de constipatiecriteria voor deelname en naar verwachting nog ten minste 12 weken op een minimale stabiele onderhoudsdosis van opioïden kan blijven. De randomisering wordt gestratificeerd uitgevoerd per leeftijdsgroep (≥ 18 tot < 65 jaar, ≥ 65 tot < 75 jaar, ≥ 75 jaar), land en geslacht om in elke klasse een evenwichtige behandeling te realiseren.

Volwassen patiënten (leeftijd ≥ 18 tot < 65 jaar) krijgen 2 mg prucalopride of overeenkomstig placebo, eenmaal daags voor het ontbijt, gedurende de volledige behandelingsperiode van 12 weken. Oudere patiënten (leeftijd ≥ 65 jaar) krijgen een begindosis van 1 mg prucalopride of overeenkomstig placebo, eenmaal daags voor het ontbijt. Bij onvoldoende respons, gedefinieerd als gemiddeld < 3 maal spontane ontlasting (Spontaneous Bowel Movements, SBM)/week gedurende de voorafgaande 2 weken van de behandeling (dat wil zeggen, vanaf het voorgaande bezoek) in week 2 of week 4, wordt de dagelijkse dosis verhoogd tot 2 mg (dat wil zeggen, verhoogd tot 2 mg prucalopride of overeenkomstig placebo). Wanneer de dosis eenmaal is verhoogd tot eenmaal daags 2 mg, wordt deze dosis voor de patiënt gehandhaafd tot aan het einde van het onderzoek. Het is niet toegestaan de dosis naderhand verder te verhogen of de dosis te verlagen tot 1 mg, dat wil zeggen: de dosis wordt niet meer gewijzigd tijdens het bezoek in week 8 of daarna.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Vorm en dosering: Het onderzoeksgeneesmiddel wordt eenmaal daags toegediend in de vorm van een oraal tablet. - Onderzoeksgeneesmiddel: * Prucalopride (M0001): witte (1 mg) of roze (2 mg) filmomhulde tablet (prucalopride succinaat, respectievelijk 1,0 of 2,0 mg). * Placebo: witte of roze filmomhulde tablet, overeenkomstig met de prucalopridetabletten van

1 mg en 2 mg. - Dosering: 1 of 2 mg prucalopride of placebo, eenmaal daags voor het ontbijt
- Behandelingsduur: 12 weken

Inschatting van belasting en risico

Cfr. flow chart : pagina 9 van het protocol.

Wat betreft risico's:

Eerdere onderzoeken met prucalopride bij patiënten met chronische constipatie toonden aan dat de volgende bijwerkingen te verwachten zijn: hoofdpijn en gastrointestinale symptomen (buikpijn, misselijkheid of diarree) kwamen telkens bij ongeveer 20 % van de patiënten voor. De ongewenste reacties komen voornamelijk voor bij de start van de therapie en verdwijnen meestal bij voortgezette behandeling na een paar dagen. In sommige gevallen werden andere ongewenste reacties gemeld. De intensiteit van de meeste ongewenste reacties was licht tot matig.

De specifieke procedures die tijdens dit onderzoek worden gevolgd, kunnen ook klachten veroorzaken of risico's meebrengen (allergische reacties). Bloedafname kan leiden tot pijn, zwellingen, kneuzingen of infectie op de injectieplaats.

Er kunnen tot nu toe ongekennde risico's verbonden zijn aan het gebruik van prucalopride.

Contactpersonen

Publiek

Shire-Movetis NV

Veedijk 58 (1004)
2300 Turnhout
BE

Wetenschappelijk

Shire-Movetis NV

Veedijk 58 (1004)
2300 Turnhout
BE

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)

Belangrijkste deelnamecriteria, geëvalueerd tijdens de screening:

1. Patiënt is een man of een niet-zwangere vrouw die geen borstvoeding geeft, ambulante patiënt, leeftijd ≥ 18 (geen bovenlimiet).
2. Patiënt lijdt aan chronische pijn met willekeurige oorzaak (met uitzondering van kankerpijn) waarvoor dagelijkse onderhoudsbehandeling met opioïden vereist is; is ten minste gedurende de voorafgaande 2 weken op een stabiele dosis van opioïden geweest; en zal naar verwachting ten minste 15 weken na bezoek 1 op een stabiele dosis van opioïden blijven.
3. Patiënt lijdt aan OIC (dat wil zeggen, secundair aan chronisch opioïden gebruik), gedefinieerd als gemiddeld ≤ 2 SBM/week en een of meer van de volgende symptomen, begonnen na de start van de toediening van opioïden:
 - a. Zeer harde (kleine ballen) en/of harde stoelgang bij ten minste een kwart van de stoelgangen.
 - b. Gevoel van onvolledige ontlasting na ten minste een kwart van de stoelgangen.
 - c. Moeite met stoelgang, ten minste een kwart van de tijd.De bovenstaande criteria zijn alleen van toepassing op SBM's, dat wil zeggen, ontlasting die niet wordt voorafgegaan door de inname van een laxeermiddel of het gebruik van een klysma gedurende de voorafgaande 24 uur.
Patiënten die nooit een SBM hebben, worden geacht constipatie te hebben en komen in aanmerking voor het onderzoek.
4. De patiënt stemt ermee in zijn/haar huidige laxatieve behandeling te staken en noodmedicatie te gebruiken volgens de noodregels [Dulcolax® (bisacodyl)/ klysma's].
5. Patiënt is in staat en bereid om de vrangelijsten in te vullen (als een gevalideerde versie in taal van de patiënt beschikbaar is) en het elektronisch dagboek.
6. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten een negatieve serum zwangerschapstest hebben bij visite 1 (screening) en moeten een efficiënte methode tegen zwangerschap gebruiken tijdens de gehele studie periode en tot de eerste ongesteldheid na een 30 dagen periode na de laatste inname van de studie medicatie.

7. Patiënt heeft vrijwillig het informed consent/toestemmingsverklaring getekend in overeenstemming met lokale wetten/regelgevingen, voor de eerste studie gerelateerde activiteit.
 8. Patiënt is bereid om de studie eisen te volgen.;Belangrijkste deelnamecriteria, geëvalueerd tijdens baseline (randomisering):
 1. Patiënt heeft een stabiele onderhoudsdosis van opioïden ingenomen tijdens de aanlooperperiode.
 2. Patiënt lijdt aan constipatie, dat wil zeggen, had gemiddeld ≤ 2 SBM/week tijdens de aanlooperperiode.*
 3. De patiënt is gestopt met zijn/haar laxatieve behandeling en heeft op meer dan 75% van de dagen van de aanlooperperiode geen noodmedicatie gebruikt.
 4. De patiënt heeft tijdens de aanlooperperiode geen niet-toegestane medicatie gebruikt.
- * Met uitzondering van de eerste 7 dagen voor patiënten die medicatie gebruiken die de darmwerking beïnvloedt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Belangrijkste uitsluitingscriteria, geëvalueerd tijdens de screening:

1. De constipatie wordt vermoedelijk geïnduceerd door geneesmiddelen (met uitzondering van opioïden).
2. Er worden niet-toegestane geneesmiddelen gebruikt.
3. De patiënt onderging een chronische behandeling voor chronische constipatie voorafgaande aan het begin van de behandeling met opioïden.
4. De patiënt lijdt aan secundaire oorzaken van chronische constipatie.
5. Significante geschiedenis van kanker (is minder dan 5 jaar ziektevrij overleving).
6. Aanwezigheid van megacolum/megarectum of diagnose van pseudo-obstructie.
7. bekende ernstige ziekten: klinisch significante cardio, vasculair, lever, long, endocrine, neurologische, of psychiatrische kwaal (als geëvalueerd door de onderzoeker) of methabolische ongeregeldheden.
8. bekende terminale ziekte: geanticipeerde levensverwachting is korter dan de maximale duur van de study (is < 4 maanden)
9. Elke conditie die in de opinie van de onderzoeker het onderzoek zal vermoeilijken of comprimeren of het welzijn van de patiënt of bewijs van klinisch relevante pathologie dat in de weg kan staan met de onderzoeksresultaten of de veiligheid van de patiënt riskeren.
10. Serum kreatinine concentratie van groter dan $>180 \mu\text{mol/l}$ or kreatinine klaring van $\leq 30 \text{ ml/min}$.
11. Klinisch significante abnormaliteiten van hematologie, urine of bloed chemie zoals vastgesteld door de onderzoeker.
12. Patiënt is bekend met HIV, AIDS, Hepatitis B of Hepatitis C.
13. Geschiedenis van alcohol of drug misbruik in de afgelopen 6 maanden.
14. Patiënt met lactose intolerantie van wie verwacht kan worden dat lage dosis lactose diarree kan veroorzaken, of een bekende allergie voor de ingredienten of bestanddelen van de onderzoeksmedicatie.
15. Gebruik van onderzoeksmedicatie in de 30 dagen voor visite 1 van dit onderzoek.

16. patiënten die al eerder prucalopride hebben gebruikt

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	13-01-2011
Aantal proefpersonen:	23
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Resolor
Generieke naam:	Prucalopride
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	26-07-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-07-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	20-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2012
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	EUCTR2009-015652-20-NL
CCMO	NL32091.028.10