

De werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van meervoudige dosering van orale cebranopadol bij proefpersonen met matige tot ernstige chronische pijn als gevolg van diabetische perifere neuropathie

Gepubliceerd: 03-06-2013 Laatst bijgewerkt: 24-04-2024

Het onderzoeken van de analgetische effectiviteit, veiligheid en verdraagbaarheid van een dagelijkse orale toediening van cebranopadol in 3 vaste doseringen (100 ug, 300 ug en 600 ug cebranopadol) in vergelijking met placebo bij patiënten met matige...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40164

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

KF6005/08 studie

Aandoening

- Perifere neuropathieën

Synoniemen aandoening

Diabetische perifere neuropathie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Grunenthal

Overige ondersteuning: Grunenthal GmbH

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chronische pijn, Diabetische perifere neuropathie, Neuropathie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de verandering in pijn bij baseline ten opzichte van de gemiddelde 24-uurspin tijdens week 6 van de onderhoudsperiode. De 24-uurspijn wordt eenmaal per dag ('s avonds) beoordeeld aan de hand van een 11-punts numerieke beoordelingsschaal (NRS) en een herinneringsperiode van 24 uur.

Secundaire uitkomstmaten

NVT

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Diabetische perifere neuropathie is een lange termijn complicatie van diabetes mellitus waarbij pijn optreedt als gevolg van schade aan de perifere zenuwen. De meest voorkomende vorm van pijnlijke DPN geeft de volgende klachten: spontane pijn die aanvoelt als verbranding of bevriezing, gevoelloosheid, tintelingen, pijn, krampen, spierzwakte en elektrische schok-achtige pijn in de onderste ledematen.

Ondanks het relatief hoge aantal patiënten die getroffen worden door pijnlijke DPN bestaat er weinig consensus over de pathofysiologie, de beste diagnostische hulpmiddelen en primaire behandeling keuzes.

Cebranopadol is een nieuw middel, ontwikkeld door Grunenthal en werd zeer effectief gevonden in diermodellen van acute pijn, viscerale pijn en

inflammatoire als ook chronische mono-en poly-neuropathische en botpijn kanker.

Het beoogde therapeutische indicatiegebied is de behandeling van ernstige chronische nociceptieve pijn en chronische perifere neuropathische pijn die met opioïde analgetica behandeld worden.

Doel van het onderzoek

Het onderzoeken van de analgetische effectiviteit, veiligheid en verdraagbaarheid van een dagelijkse orale toediening van cebranopadol in 3 vaste doseringen (100 ug, 300 ug en 600 ug cebranopadol) in vergelijking met placebo bij patiënten met matige tot ernstige chronische pijn als gevolg van DPN.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase II, gerandomiseerde, multi-center, dubbelblinde, dubbel-dummy, placebo en actieve stof gecontroleerde studie naar dosisbereik in parallelle groepen bij ongeveer 350 patiënten met matige tot ernstige chronische pijn als gevolg van DPN.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksmedicatie, laboratorium onderzoek, lichamelijk onderzoek waaronder een ECG

Inschatting van belasting en risico

Patiënten kunnen bijwerkingen ondervinden van het gebruik van onderzoeksmedicatie. De meest voorkomende en bekende bijwerkingen worden beschreven in de patiënten informatie.

Bloedafname kan milde pijn, roodheid, blauwe plekken en / of irritatie geven op de plaats waar bloed geprikt is.

Contactpersonen

Publiek

Grunenthal

Ziegelstr. 6
Aken 52078
BE

Wetenschappelijk

Grunenthal

Ziegelstr. 6
Aken 52078
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)

1. Ondertekening van geïnformeerde toestemming (visite 1).
2. Mannelijke of vrouwelijke patiënten die bij de enrollment visite (visite 1) van 18 jaar tot en met 80 jaar oud zijn.
3. Alle patiënten moeten type 1 of type 2 diabetes mellitus hebben en moeten een gedocumenteerde klinische diagnose van pijnlijke DPN met symptomen en tekenen gedurende minstens 3 maanden hebben, evenals pijn bij de enrollment visite (visite 1).
4. De onderzoeker beschouwt de bloedglucose van de patiënt als onder controle door een dieet, orale anti-hyperglykemiemedicatie en/of insuline gedurende minimaal 3 maanden vóór de enrollment visite. Deze controle dient gedocumenteerd te zijn. De hemoglobine (HbA1 C) mag bij de enrollment visite (visite 1) niet hoger zijn dan 11%.
5. Patiënten moeten analgetica (non-opioïden of opioïden tot een equivalente dosis van 160 mg orale morfine per dag) nodig hebben voor de behandeling van hun pijn door DPN gedurende minimaal 3 maanden vóór visite 1 en moeten ontevreden zijn met de huidige behandeling met pijnstillers (wat doeltreffendheid en/of tolerantie betreft). Op minimaal 4 van 7 opeenvolgende dagen moeten er analgetica nodig zijn.;
6. Patiënten moeten medisch aanvaarde en zeer effectieve anticonceptiemethoden gebruiken (en bereid zijn om ze tijdens de studie te gebruiken):
Voor vrouwen op vruchtbare leeftijd: Een medisch aanvaarde en zeer effectieve anticonceptiemethode is gedefinieerd als eender welke anticonceptiemethode met een laag

faalpercentage, gedefinieerd als $<1\%$ per jaar. Bijvoorbeeld:

- Hormonale anticonceptie gedurende ten minste 2 maanden vóór de enrollment visite en tot ten minste 4 weken na visite 7.

- Een spiraaltje

Zolang de studie duurt, moet de partner een aanvullende barrièremethode als anticonceptiemethode gebruiken. Een dubbele-barrièremethode moet aangevuld worden met het gebruik van zaaddodende middelen.

Vrouwen die niet zwanger kunnen worden, mogen toegelaten worden als ze door een operatie onvruchtbaar zijn geworden (d.w.z. na een hysterectomie) of als ze minstens 2 jaar in de menopauze zijn.

Voor mannen: Mannen moeten tijdens de ganse duur van de studie tijdens hun geslachtsgemeenschap een barrièremethode (condoom) gebruiken. Mannelijke patiënten moeten zorgen dat hun vrouwelijke sekspartner minstens 1 aanvullende anticonceptiemethode gebruikt met een laag faalpercentage, gedefinieerd als $<1\%$ per jaar (bv. orale anticonceptiemiddelen) tijdens deze periode.

7. Vrouwen op vruchtbare leeftijd moeten een negatieve β -humaan choriongonadotropine (β -hCG)-zwangerschapstest hebben bij de enrollment visite (visite 1) en bij de baselinevisite (visite 3).

8. Een pijnintensiteitscore ≥ 5 op de 11-punten-NRS bij de baseline zonder inname van analgetica (inclusief noodmedicatie) op visite 3. Voor elk van de laatste 3 dagen vóór visite 3 moet de 24-uurs NRS-score ≥ 4 zijn.

De pijn bij baseline wordt berekend als het gemiddelde van de drie beoordelingen van de 24-uurs pijn van de laatste 3 dagen vóór de baselinevisite (visite 3).

.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Aanwezigheid van andere pijn die de beoordeling van pijnlijke DPN kan verwarren of hiertoe kan bijdragen. Het kan hierbij onder andere gaan om: pijn door zenuwbeklemming (bv. tarsaal tunnelsyndroom, osteoartritis van de knie), perifere vasculaire ziekte, radiculopathie, plantaire fasciitis, tendonitis, mononeuritis multiplex, postherpetische neuralgie, complex regionaal pijnsyndroom of fibromyalgie.

2. Neuropathie wegens andere etiologieën dan diabetes. Dit zijn onder andere neuropathieën die verband houden met auto-immune stoornissen, inflammatoire neuropathieën (bv. chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie), ziekte van de schildklier of endocriene stoornissen (behalve diabetes), neuropathie door zware metalen of vergiftiging, voedingstekort, metabolische stoornissen, vasculitis, infecties, letsel of paraneoplastische syndromen.

3. Ernstige of uitgebreide diabetische zweren of amputaties van de ledematen (d.w.z. meer dan 2 tenen) of Charcot-gewrichten door diabetes. Patiënten die een amputatie ondergaan hebben om een andere reden dan diabetes (bv. letsel), kunnen wel in aanmerking komen voor deze studie .

4. Alle klinisch significante ziekten of laboratoriumresultaten die naar het oordeel van de onderzoeker van invloed kunnen zijn op de doeltreffendheids- of veiligheidsbeoordelingen of

die de veiligheid van de patiënt tijdens deelname aan de studie in gevaar kunnen brengen, bv. significante onstabiele hart-, vaat-, long-, gastro-intestinale, endocriene, metabolische, neurologische of psychiatrische aandoeningen.

5. Eender welke medische of andere reden (bv. de wetenschap of het vermoeden dat de patiënt zich niet aan het protocol en het gebruik van het IMP kan houden) die naar het oordeel van de onderzoeker erop kan wijzen dat de patiënt ongeschikt is voor het onderzoek.

6. Aandoeningen waarvoor behandeling met verboden medicatie nodig is (zie Verboden gelijktijdige behandelingen).

7. Gebruik van verboden gelijktijdige medicatie zoals aangegeven in Verboden gelijktijdige behandelingen.

8. Eerder of huidig alcohol- of drugsmisbruik of afhankelijkheid van opioïden, naar het oordeel van de onderzoeker, op grond van de voorgeschiedenis, het onderzoek en het resultaat van de drugsmisbruiktest van de patiënt. Patiënten met een positieve urinetest op drugs, die verklaard wordt door een medisch geïndiceerde behandeling, mogen wel deelnemen aan de studie mits niet anderszins aangegeven in Verboden gelijktijdige behandelingen.

9. Patiënten met ernstige leverfunctiestoornis die overeenkomt met Child-Pugh classificatie C. Patiënten met verstoorde levercelintegriteit aangeduid door een aspartaat-transaminase (AST) of een alanine-transaminase (ALT) van meer dan 3x de bovenlimiet van de normaalwaarde (upper limit of normal, ULN).

10. Voorgeschiedenis van acute hepatitis binnen 3 maanden vóór visite 1 of chronische hepatitis of een positief resultaat van IgM-antistoffen tegen hepatitis A binnen de afgelopen 6 maanden, HBs-antigeen of antistoffen tegen hepatitis C.

11. Patiënten met een nierfunctiestoornis met een creatinineklaring van minder dan 60 ml/min bij de enrollment visite (visite 1) (berekend aan de hand van de Cockcroft-Gault [1976]-formule).

12. Voorgeschiedenis van eender welke belangrijke eerdere gastro-intestinale ingreep (bv. gastric bypass) of gastro-intestinale aandoening (bv. acute diarree, blinde lus syndroom, maagdumpingsyndroom, ziekte van Whipple) die de opname of het metabolisme van cebranopadol kan beïnvloeden.

13. Aanwezigheid van risicofactoren voor (bv. hartfalen, hypokaliëmie of bradycardie) of voorgeschiedenis van torsade de pointes en/of gemarkeerde verlenging van de gecorrigeerde QT (Fridericia) (QTcF >450 ms).

14. Voorgeschiedenis van aanvalstoornis en/of epilepsie of eender welke aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker een significant risico op aanvalstoornis of epilepsie met zich meebrengt.

15. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van maligniteit, uitgezonderd curatief behandelde patiënten of patiënten die al minstens 2 jaar remissie van kanker hebben en geen behandeling nodig hebben.

16. Eender welke geplande operatie of pijnlijke ingreep in de loop van de studie.

17. Klinisch relevante voorgeschiedenis van overgevoeligheid, allergie of contra-indicaties voor eender welk van de hulpstoffen van het IMP, evenals voor opioïden, pregabaline of paracetamol.

18. Significante vaatziekte (bv. perifeer occlusief arterieel vaatlijden, Fontaine klasse III-IV; post-trombosesyndroom, veneuze insufficiëntie fase III/IV).

19. Patiënten met een BMI van minder dan 18 kg/m² of meer dan 40 kg/m².

20. Voorgeschiedenis van humaan immunodeficiëntievirus (hiv)- infectie.

21. Ernstige tekenen van zelfmoordgedrag en/of zelfmoordgedachten in de afgelopen 3

maanden op grond van de resultaten van de C-SSRS (zelfmoordgedachtenscore van 4 of 5 of eerder welk zelfmoordgedrag).

22. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

23. Gelijktijdige deelname aan een andere studie of binnen 30 dagen vóór de enrollment visite van deze studie.

24. Eerdere deelname aan deze studie (tenzij enrolment gefaald om technische redenen of wijziging in inclusie en exclusiecriteria in Amendement 03) of andere studies met cebranopadol (tenzij enrollment gefaald, i.e. niet toegewezen aan de onderzoeksmedicatie).

25. Werknemers van de onderzoeker, het studiecentrum of de sponsor die direct betrokken zijn bij de voorgenomen studie of andere studies onder leiding van die onderzoeker, dat studiecentrum of de sponsor, evenals familieleden van werknemers of de onderzoeker.

26. Kon de vereiste geleidelijke stopzetting van pijnstillers bij de baselinevisite (visite 3) niet voltooien of gebruikt verboden gelijktijdige medicaties zoals aangegeven in Verboden gelijktijdige behandelingen.

27. Eerder of huidig alcohol- of drugsmisbruik of afhankelijkheid van opioïden, naar het oordeel van de onderzoeker, op grond van de voorgeschiedenis, het onderzoek of het resultaat van de drugsmisbruiktest van de patiënt. Patiënten met een positieve drugstest op urine die verklaard wordt door een medisch geïndiceerde behandeling, mogen wel deelnemen aan de studie mits niet anderszins aangegeven in Verboden gelijktijdige behandelingen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-09-2013
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cebranopadol film-coated tabletten
Generieke naam:	cebranopadol
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Lyrica
Generieke naam:	Pregabaline
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-06-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2013-000473-68-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01939366
CCMO	NL44667.056.13