

Effectiviteit, veiligheid en tolerabiliteit van orale cebranopadol versus morfine sulfaat PR bij patiënten met chronische matige tot ernstige pijn gerelateerd aan kanker

Gepubliceerd: 04-07-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

De primaire doelstelling is de werkzaamheid van oraal toegediende cebranopadol in vergelijking met morfinesulfaat PR te evalueren bij patiënten met chronische matige tot ernstige pijn in verband met kanker. De secundaire doelstelling is het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41472

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CORAL studie

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

kankerpijn, pijn bij kanker

Aandoening

Pijn bij kanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Grunenthal

Overige ondersteuning: Gruenenthal GmbH

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: kanker, pijn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de gemiddelde hoeveelheid dagelijkse inname nood-medicatie over de laatste 2 weken van de onderhoudsfase.

Secundaire uitkomstmaten

Het secundaire eindpunt is het percentage patiënten met een klinisch relevante pijnvermindering in de laatste 2 weken van de onderhoudsfase.

Definitie van klinisch relevante pijnvermindering:

* Gemiddeld pijnintensiteit van <4 punten op de 11-punts NRS

of

* Vermindering van de gemiddelde pijnintensiteit met * 30% (ten opzichte van de nulmeting)

of

* Vermindering van de gemiddelde pijnintensiteit met * 2 punten (ten opzichte van de nulmeting)

(De gemiddelde pijnintensiteit is het gemiddelde van de 24-uurs pijn

intensiteiten over de laatste 2 weken van de onderhoudsfase)

Het secundaire veiligheidseindpunt is de frequentie van de behandeling-optredende-bijwerkingen (TEAEs).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het meest geaccepteerde algoritme voor de behandeling van chronische kwaadaardige tumor-gerelateerde pijn is ontwikkeld door de World Health Organization.

Stap III van de WHO-ladder vereist een behandeling met een 'sterke opioïd' zoals morfine.

Morfine is algemeen aanvaard als gouden standaard in de pijnstillende behandeling van ernstige pijn en pijn bij kanker

Ondanks de hoge analgetische effectiviteit, wordt behandeling van pijn met sterke opioïden beïnvloed door het bijwerkingsprofiel zoals misselijkheid, braken, sedatie, obstipatie, verslaving, ontwikkeling van tolerantie en respiratoire depressie.

Cebranopadol is een zeer krachtig gemengd nociceptin / orphanin FQ peptide (NOP) / opioïde receptor agonist met centrale anti-nociceptieve activiteit, dat zeer effectief is gebleken in diermodellen van acute pijn, viscerale pijn en inflammatoire als ook chronische mono-en poly-neuropathische pijn en botkankerpijn. Bij acute pijn is cebranopadol ongeveer even krachtig aan het sterke opioïde fentanyl.

Bij neuropathische pijn, is cebranopadol ongeveer 10maal tot 100 maal krachtiger gebleken dan bij acute pijn terwijl klassieke opioïden over het algemeen dezelfde potentie hebben in beide soorten pijn.

Cebranopadol is momenteel in fase 2/3 klinische ontwikkeling voor behandeling van chronische pijn indicaties in EU en US.

Dit voorgestelde onderzoek is onderdeel van een uitgebreid klinisch ontwikkelingsplan ontworpen om te voldoen aan de eisen van de Note for Guidance voor Nociceptieve Pain (CPMP/EWP/612/00). Om de beoogde indicatie te bereiken, vraagt deze richtlijn dat verschillende pijnmodellen worden onderzocht waaronder pijn bij kanker als een model voor ernstige chronische pijn.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is de werkzaamheid van oraal toegediende cebranopadol in vergelijking met morfinesulfaat PR te evalueren bij patienten met chronische matige tot ernstige pijn in verband met kanker.

De secundaire doelstelling is het vergelijken van de veiligheid en verdraagbaarheid van cebranopadol en morfinesulfaat PR.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, multi-centre, dubbelblinde, dubbel-dummy, actieve controle, parallelgroep, meervoudige dosis, orale toediening, fase III-studie, bij ongeveer 524 patiënten.

Tijdens de behandelingsperiode zijn een 16-daagse titratie fase en een 28-daagse onderhoudsfase gepland.

De maximale duur van het onderzoek, met inbegrip van de inschrijvingsperiode, de behandeling periode, en de follow-up periode, voor een proefpersoon zal ongeveer 10 weken zijn. De sponsor kan besluiten tot het aanbieden van een verlengings-onderzoeksperiode aan personen die het onderzoek voltooid hebben. Indien dit aangeboden wordt, zal dit een apart onderzoeksprotocol zijn en de mogelijkheid om deel te nemen hangt onder andere af van de goedkeuringen van de lokale autoriteit en Ethisch Commissie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen die voldoen aan alle inclusiecriteria en aan geen van de exclusiecriteria zullen in de verhouding 1:1 willekeurig worden toegewezen aan één van de 2 behandelingsgroepen (Cebranopadol of Morfinesulfaat PR). De IMP zal twee keer per dag oraal worden ingenomen gedurende de titratie fase en onderhoudsfase, beginnend op de dag volgend op bezoek 2 tot met de avonddosis op de dag van bezoek 11. De IMP intake moeten dagelijks worden gedocumenteerd in het elektronisch dagboek gedurende de gehele behandelingsperiode. De verschillende dagelijkse doseringen tijdens de titratie fase en het onderhoud fase zullen worden beheerd met behulp van de beschikbare doseringen van cebranopadol (200 ug, 400 ug, 600 ug) en morfine (15 mg, 30 mg en 45 mg) en de placebo tabletten of capsules. Cebranopadol De startdosering van cebranopadol is 200 ug per dag. De maximale dagelijkse dosis van cebranopadol is 1000 ug. De minimale dagelijkse dosis cebranopadol is 200 pg. De ophogende / verlagende dosis cebranopadol is 200 ug per dag. Morfinesulfaat PR (verlengde afgifte) De startdosering van morfine sulfaat PR is 30 mg per dag (verdeeld over 2 innames). De maximale dagelijkse dosis morfine sulfaat PR is 150 mg (verdeeld in 2 innamen). De minimale dagelijkse dosis morfine sulfaat PR is 30 mg (verdeeld in 2 innamen). De ophogende / verlagende dosis morfine sulfaat PR is 30 mg per dag (verdeeld over 2 innames). Doel van de titratie is de optimale dosis van de individuele proefpersoon te bereiken op basis van een evenwicht tussen zelf-gerapporteerde analgesie en bijwerkingen. De onderzoeker heeft toegang tot de dagelijkse pijnscores van de proefpersoon alsmede van het gebruik van noodmedicatie, en dient hiermee rekening te houden bij titratie beslissingen. Als de tolerantie als aanvaardbaar wordt geacht door zowel de proefpersoon als de onderzoeker, en er lijkt een suboptimaal effectiviteit te zijn, dat wil zeggen, hoge intensiteit van de pijn en / of de noodzaak om noodmedicatie te gebruiken, moet de onderzoeker de proefpersoon naar een hogere dosis titreren. Als de

verdraagbaarheid onaanvaardbaar wordt beschouwd door de proefpersoon of de onderzoeker, dan moet de onderzoeker de dosis omlaag titreren. De uiteindelijk gekozen dosering uit de titratiefase zal voortgezet worden tijdens de onderhoudsfase. Om een correcte boordeling van de werkzaamheid te garanderen zijn veranderingen in de dosering in deze fase niet toegestaan. Patienten zullen naast de onderzoeksmedicatie ook noodmedicatie in de vorm van morfinesulfaat met directe afgifte (10 mg) ontvangen . Proefpersonen krijgen instructies over de maximale toegestane dosering van deze noodmedicatie gedurende de verschillende fasen van het onderzoek in geval zij bijvoorbeeld doorbraakpijn ervaren. Het gebruik van deze noodmedicatie zal geregistreerd worden in het elektronisch dagboek en besproken worden met de onderzoeksarts.

Inschatting van belasting en risico

Belasting voor de proefpersoon

Proefpersonen zullen bij deelname aan deze studie in een periode van 10 weken in totaal 7 keer het ziekenhuis bezoeken en 6 maal een telefonische afspraak hebben met de onderzoeksarts.

De duur van de ziekenhuisbezoeken zal ongeveer 1,5 uur zijn. Tijdens deze bezoeken zullen de volgende handelingen plaatsvinden: lichamelijk onderzoek, verzamelen demografische gegevens, bespreken medische voorgeschiedenis, bepalen geschiktheid, maken van 12-lead ECG, bloedafname, urinalysis, urine drugstest, zwangerschapstest (indien van toepassing), bespreken adverse events, bespreken co-medicatie, uitleg elektronisch dagboek. Teven zullen de proefpersonen tijdens 3 bezoeken diverse vragenlijsten moeten invullen.

De telefonische consulten zullen ongeveer 15 minuten duren en daarin zullen mogelijke bijwerkingen, de pijnvaring, het gebruik elektronisch dagboek, comedatie en titratie van de dosering besproken worden.

Gedurende de gehele periode moeten proefpersonen twee keer per dag de studiemedicatie innemen. Deze innames zullen samen met de pijnscores geregistreerd moeten worden in een elektronisch dagboek, alsmede eventuele inname van noodmedicatie..

Alle vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd moeten tijdens het onderzoek aanvaardbare methoden van anticonceptie gebruiken om zwangerschap te voorkomen. Mannelijke proefpersonen moeten adequate anticonceptie gebruiken tijdens onderzoek om zwangerschap van hun partners te voorkomen.

Medicatiegerelateerde risico*s

Bekende bijwerkingen van Cebanopadol zijn duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn, misselijkheid en constipatie.

Meestvoorkomende bijwerkingen van Morifinesulfaat zijn slaperigheid, misselijkheid, braken en constipatie.

Bloedafname gerelateerde risico*s

Tijdens 6 ziekenhuisbezoeken zal er bloed afgenomen worden. Het inbrengen van de naald kan pijnlijk zijn of er kunnen blauwe plekken ontstaan op de plaats waar bloed is afgenomen. Daarnaast kan de proefpersoon last hebben van duizeligheid, licht gevoel in het hoofd of flauwvallen.

Contactpersonen

Publiek

Grunenthal

Zieglerstrasse 6
Aachen 52099
DE

Wetenschappelijk

Grunenthal

Zieglerstrasse 6
Aachen 52099
DE

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. Proefpersonen moeten middels een getekend formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) aangeven dat ze het doel en de procedures van het onderzoek begrijpen en bereid zijn om hieraan deel te nemen
2. Proefpersonen moeten minstens 18 jaar oud zijn bij het inschrijving bezoek (bezoek 1).
3. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve zwangerschapstest hebben op bezoek 1 en bezoek 2 en mogen bij bezoek 1 geen borstvoeding geven. Proefpersonen moeten bereid zijn om medisch aanvaardbare en hoogst effectieve methoden van anticonceptie te gebruiken. Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt een medisch aanvaardbare en zeer effectieve methode van anticonceptie gedefinieerd als elke vorm van anticonceptie met een laag uitvalpercentage, gedefinieerd als $<1\%$ per jaar. Voor mannen: mannen moeten een condoom gebruiken tijdens de geslachtsgemeenschap vanaf de eerste toediening van studiemedicatie tot 4 weken na het Einde-behandelingsbezoek. De mannelijke proefpersoon heeft zorg te dragen dat de vrouwelijke seksuele partner tijdens deze periode minstens 1 extra anticonceptiemethode gebruikt met een laag foutpercentage gedefinieerd als $<1\%$ per jaar (bv. Orale anticonceptiva). Een dubbel-barrière methode moet worden aangevuld met het gebruik van zaaddodende middelen.
4. Proefpersonen moeten voldoen aan de volgende 4 criteria:
 - * dagelijks basis pijnmedicatie nodig hebben en gediagnosticeerd zijn met actieve kanker waaronder hematologische kwaadaardige ziekten.
 - * dagelijkse opioïde behandeling ontvangen met doses niet hoger dan 90 mg oraal morfine of het equivalent daarvan (waaronder World Health Organization [WHO] Step II en Step III analgetica) gedurende een redelijke termijn.
 - * ontevreden (vanwege gebrek aan werkzaamheid of slechte verdraagzaamheid) met hun huidige pijnbehandeling (
 - * lijden aan kanker gerelateerde, maar geen kanker therapie-gerelateerde chronische pijn voor een periode van * 4 weken voorafgaand aan bezoek 1.
5. Prestatie Status: Eastern Cooperation Oncology Group (ECOG) * 2.;Bijkomende inclusiecriteria op bezoek 2
6. Proefpersonen met een gemiddelde score van * 5 punten (11-punts NRS) voor de "gemiddelde pijnintensiteit gedurende de laatste 24 uur" berekend op basis van de pijn assessments geregistreerd tijdens de laatste 3 dagen voorafgaand aan bezoek 2
7. Naleving van het gebruik van het e-dagboek wat betekent tenminste 3 van de 4 van de 24 uur NRS gegevens beschikbaar gedurende de laatste 4 dagen tot en met de dag van bezoek 2.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bewijs van de voortdurende alcohol / drugsmisbruik of voorgeschiedenis van alcohol / drugsmisbruik in de laatste 2 jaar naar het oordeel van de onderzoeker, op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek.
2. De proefpersoon heeft een klinisch significante ziekte anders dan kanker, welke naar de mening van de onderzoeker de werkzaamheid of veiligheidsbeoordelingen kan beïnvloeden bijv. significant instabiele cardiale, vasculaire, long-, maag-, endocriene, neurologische, besmettelijke ziekte, psychiatrische (resultierend in desoriëntatie, geheugenstoornissen of het

onvermogen om nauwkeurig verslag te doen) of metabole stoornissen.

3. Proefpersonen met een gastro-intestinale aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, van invloed kan zijn op de absorptie en / of eliminatie van de studiemedicatie.

4. Al geplande grote operatie tijdens het onderzoek.

5. Bekend is of vermoeden van niet in staat zijn om te voldoen aan de studievoorschriften en het gebruik van de studiemedicatie.

6. Voorgeschiedenis van convulsies en / of epilepsie of een aandoening geassocieerd met een significant risico op een convulsie of epilepsie.

7. Bekende voorgeschiedenis en / of de aanwezigheid van hersentumor of cerebrale metastasen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	cebranopadol
Generieke naam:	cebranopadol
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	morfinesulfaat verlengde-afgifte
Generieke naam:	mst continuus

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-07-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-12-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-01-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-04-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-06-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-12-2014

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-01-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-01-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-04-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-04-2015
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	ID
Ander register	EUCTR2012-001316035-GB
EudraCT	EUCTR2012-001316-35-NL
CCMO	NL44650.098.13