

Een placebogecontroleerd, dubbelblind, fase 2-onderzoek met uitgebreide insluiting en gerandomiseerde terugtrekking naar de werkzaamheid en veiligheid van BIIB074 (vixotrigine) bij de behandeling van pijn die patiënten met vastgestelde dunnevezelneuropathie ervaren en die zonder bekende oorzaak is of verband houdt met diabetes mellitus

Gepubliceerd: 21-12-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het evalueren van de werkzaamheid van BIIB074 voor de behandeling van de pijn die wordt ervaren door deelnemers met bevestigde DVN die idiopathisch van aard is of geassocieerd wordt met diabetes mellitus...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48621

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Convey

Aandoening

- Overige aandoening
- Diabetescomplicaties

Synoniemen aandoening

Diabetes, dunnevezelneuropathie

Aandoening

Small Fibre Neuropathy that is Idiopathic or associated with Diabetes Mellitus

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Biogen Idec Research Limited

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BII074, diabetes mellitus (DM), dunnevezelneuropathie (DVN)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het evalueren van de werkzaamheid van BII074 voor de behandeling van de pijn die wordt ervaren door deelnemers met bevestigde DVN die idiopathisch van aard is of geassocieerd wordt met diabetes mellitus.

Het primaire eindpunt dat gerelateerd is aan deze doelstelling is de verandering vanaf baseline tot week 12 van de dubbelblinde periode in de gemiddelde dagelijkse pijnscore (ADP) op een 11-punts numerieke schaal voor pijnintensiteit (NRS) waarbij 0 = geen pijn en 10 = de ergste pijn ooit.

Een secundair eindpunt dat gerelateerd is aan de primaire doelstelling is de verandering vanaf randomisatie tot week 12 van de dubbelblinde periode in de

gemiddelde ADP-score op de 11-punts NRS.

Secundaire uitkomstmaten

1. Het evalueren van het effect van de ergste pijn, de neuropathische pijnkwaliteit, slaapstoornissen vanwege pijn, algehele indruk van de patiënt, gebruik van reddingsmedicatie en DVN-symptomen bij patiënten die worden behandeld met BII074.

De eindpunten die gerelateerd zijn aan deze doelstelling zijn de volgende:

- Verandering vanaf baseline tot week 12 van de dubbelblinde periode in de gemiddelde ergste dagelijkse pijnscore (WDP, worst daily pain) op de 11-punts NRS.
- Verandering vanaf baseline tot week 12 van de dubbelblinde periode in de gemiddelde slaapstoornisscore op de 11-punts NRS.
- Verandering vanaf baseline tot week 12 van de dubbelblinde periode in de totaalscore voor inventarisatie van neuropathische pijnsymptomen (NPSI, Neuropathic Pain Symptom Inventory) en de somscore voor neuropathische pijn (brandend en drukkend).
- Het deel van de deelnemers met een verlaging van ten minste 2 punten in gemiddelde ADP vanaf baseline tot week 12 van de dubbelblinde periode.
- Het deel van de deelnemers met een verlaging van ten minste 30% in gemiddelde ADP vanaf baseline tot week 12 van de dubbelblinde periode.
- Hoeveelheid reddingsmedicatie (paracetamol/acetaminofen) gebruikt voor DVN-pijn gedurende de dubbelblinde periode.
- Patient Global Impression of Change (globale verandering van perceptie van de

patiënt) (PGIC), gemeten in week 12 van de dubbelblinde periode (7-puntsschaal).

- Verandering vanaf baseline tot week 12 van de dubbelblinde periode in de Korte Pijn Inventarisatie-short form (Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)) impactscore.

2. De veiligheid en verdraagbaarheid van BIIB074 onderzoeken bij deelnemers met DVN.

Het eindpunt dat aan deze doelstelling is gerelateerd, is de incidentie van bijwerkingen en ernstige bijwerkingen tijdens de dubbelblinde periode.

3. De farmacokinetiek (PK) beschrijven van BIIB074 bij deelnemers met DVN.

De eindpunten die gerelateerd zijn aan deze doelstelling zijn van de populatie afgeleide PK-parameters en schattingen van blootstelling (maximaal waargenomen concentratie en gebied onder de curve concentratie-tijd) bij steady state.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

BIIB074 is een status- en gebruiksafhankelijke Nav1.7-kanaalblokker. Nav1.7-is als een belangrijk pijndoel bij humane genkoppeling gevalideerd. Natriumkanalen zijn belangrijk voor de geleiding van zenuwimpulsen, zowel binnen pijnsensitieve nociceptieve vezels als binnen het pijnpad in het ruggenmerg en de hersenen.

Op basis van niet-klinische en klinische gegevens wordt BIIB074 getest bij een aantal neuropathische pijnandoeningen.

Dunnevezelneuropathie (DVN) is een neuropathische pijnandoening die wordt veroorzaakt door beschadiging van kleine, niet gemyelineerde (C-vezels) en dun gemyelineerde (A-delta) perifere zenuwvezels. De aandoening wordt gekenmerkt door ernstige pijn die normaal gesproken begint in de voeten of handen [Hovaguimian and Gibbons 2011]. Diabetes en een gestoorde glucosetolerantie

zijn de meest voorkomende oorzaken van DVN, hoewel DVN voor een belangrijk deel van de patiënten idiopathisch is, aangezien er geen oorzaak kan worden vastgesteld. Het feit dat er voor dit soort neuropathische pijn geen specifieke behandelingen bestaan en dat andere pijnmedicatie, inclusief opioïden, slechts een beperkte werkzaamheid en slechte verdraagbaarheid hebben, betekent dat er een grote medische behoefte bestaat aan nieuwe, effectieve behandelingen.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het evalueren van de werkzaamheid van BIIB074 voor de behandeling van de pijn die wordt ervaren door deelnemers met bevestigde DVN die idiopathisch van aard is of geassocieerd wordt met diabetes mellitus.

Substudie doelstelling:

Corneale confocale microscopie (CCM) bij Screening, Voorspelbaar en Vervangend Eindpunt Biomarker voor onderzoek 802NP206: Een placebogecontroleerd, dubbelblind, fase 2-onderzoek met uitgebreide insluiting en gerandomiseerde terugtrekking naar de werkzaamheid en veiligheid van BIIB074 (vixotrigine) bij de behandeling van pijn die patiënten met vastgestelde dunne vezel neuropathie ervaren en die zonder bekende oorzaak is of verband houdt met diabetes mellitus

Verkennde doelstelling

Via CCM de relatie bepalen van de kwantitatieve morfologie van de cornea zenuw en SFN diagnose.

Via CCM de relatie bepalen van de kwantitatieve morfologie van de cornea zenuw en de initiële reactie op BIIB074.

Via CCM de relatie bepalen van de kwantitatieve morfologie van de cornea zenuw en de reactie op continue behandeling met BIIB074 of 12 weken durende placebo.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, dubbelblind, uitgebreid onttrekkingsonderzoek met gerandomiseerde insluiting, opgezet om de werkzaamheid en veiligheid te evalueren van BIIB074 200 mg en 350 mg tweemaal daags (B.I.D.) vergeleken met placebo voor de behandeling van pijn die wordt ervaren door deelnemers met bevestigde DVN die idiopathisch van aard is of wordt geassocieerd met diabetes mellitus (geglycosyleerd hemoglobine A1c [HbA1c] $\leq 11\%$).

Deelname aan het onderzoek duurt ongeveer 26 weken, met inbegrip van een screeningbeoordelingsperiode van maximaal 21 dagen, een afbouwperiode (voor zover van toepassing) van maximaal 14 dagen, een wash-outperiode van 5 dagen, een open-label run-inperiode van 4 weken, een dubbelblinde periode van 12 weken en een vervolgperiode van 4 weken.

Deelnemers die aan alle toelatingscriteria voldoen, inclusief een bevestigde abnormaliteit in een enkel huidbiopt tijdens de screeningbeoordelingsperiode, zullen overgaan naar de afbouwperiode (voor zover van toepassing). Tijdens de

afbouwperiode moet neertitratie van deelnemers plaatsvinden, voor zover nodig. Deelnemers kunnen starten met de wash-outperiode zodra zij zijn gestopt met de medicatie die zij voor de pijn gebruikten.

Deelnemers die alle screeningbeoordelingen met succes doorlopen en geen pijnmedicatie gebruiken, kunnen direct na de screeningbeoordelingsperiode starten met de wash-outperiode van 5 dagen. Gedurende de wash-outperiode is pijnmedicatie niet toegestaan (zie sectie 7).

Gedurende de open-label run-in periode krijgen alle deelnemers BIIB074 als 350 mg B.I.D. Deelnemers die tijdens de open-label run-in periode reageren op BIIB074 (350 mg B.I.D.) en aan alle overige randomisatiecriteria voldoen (zie sectie 8.6), worden willekeurig toegewezen aan BIIB074 als 200 mg of 350 mg B.I.D. of aan placebo B.I.D. gedurende de dubbelblinde periode van 12 weken. Reddingsmedicatie (paracetamol/acetaminofen) mag indien nodig binnen de doseringsbeperkingen worden gebruikt voor DVN-pijn gedurende de open-label run-inperiode en dubbelblinde periode van het onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelname aan het onderzoek duurt ongeveer 26 weken, met inbegrip van een screeningbeoordelingsperiode van maximaal 21 dagen, een afbouwperiode (voor zover van toepassing) van maximaal 14 dagen, een wash-outperiode van 5 dagen, een open-label run-inperiode van 4 weken, een dubbelblinde periode van 12 weken en een vervolgperiode van 4 weken. Deelnemers die aan alle toelatingscriteria voldoen, inclusief een bevestigde abnormaliteit in een enkel huidbiopt tijdens de screeningbeoordelingsperiode, zullen overgaan naar de afbouwperiode (voor zover van toepassing). Tijdens de afbouwperiode moet neertitratie van deelnemers plaatsvinden, voor zover nodig. Deelnemers kunnen starten met de wash-outperiode zodra zij zijn gestopt met de medicatie die zij voor de pijn gebruikten. Deelnemers die alle screeningbeoordelingen met succes doorlopen en geen pijnmedicatie gebruiken, kunnen direct na de screeningbeoordelingsperiode starten met de wash-outperiode van 5 dagen. Gedurende de wash-outperiode is pijnmedicatie niet toegestaan. Gedurende de open-label run-inperiode krijgen alle deelnemers tweemaal daags BIIB074 als 2 tabletten met een totale concentratie van 350 mg B.I.D. Deelnemers die tijdens de open-label run-inperiode reageren op BIIB074 (350 mg B.I.D.) en aan alle overige randomisatiecriteria voldoen, worden willekeurig toegewezen aan BIIB074 als 200 mg of 350 mg B.I.D. of aan placebo B.I.D. gedurende de dubbelblinde periode van 12 weken. Reddingsmedicatie (paracetamol/acetaminofen) mag indien nodig binnen de doseringsbeperkingen worden gebruikt voor DVN-pijn gedurende de open-label run-in en dubbelblinde periodes van het onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn geen specifiek geïndiceerde behandelingen voor pijn die wordt geassocieerd met DVN. De behandeling van DVN is gericht op de onderliggende ziekte en/of pijnbestrijding. Pijnmedicatie, met inbegrip van opioïden, is gebruikt met beperkte werkzaamheid en een slechte verdraagbaarheid. Op basis van de beperkingen van de huidige beschikbare behandeling, zoals beperkte

werkzaamheid en/of ernstige bijwerkingen, bestaat de noodzaak alternatieve behandelingen te ontwikkelen voor neuropathische pijn die wordt geassocieerd met DVN en die behalve effectief zijn, over het algemeen ook goed worden verdragen. In een recent onderzoek bij patiënten met idiopathische DVN werd aangetoond dat een deel van de patiënten een mutatie had in het SCN9A- of SCN10A-gen die respectievelijk natriumkanal Nav1.7 of Nav1.8 coderen; ook werd er een mutatie in Nav1.7 gevonden bij patiënten met erfelijke pijnstoornissen zoals erfelijke EM of paroxysmale extreme pijnstoornis [Waxman 2013]. BIIB074 is een krachtige, status- en gebruiksafhankelijke Nav1.7-kanaalblokker. Op basis van het werkingsmechanisme, het niet-klinische veiligheidsprofiel en de ervaringen in de tot nu toe uitgevoerde klinische onderzoeken kan BIIB074 een effectieve behandeling zijn voor pijn die wordt geassocieerd met DVN.

Contactpersonen

Publiek

Biogen Idec Research Limited

Biogen Iden Research Limited Innovation House, 70Norden Road
Maidenhead, Berkshire SL6 4AY
GB

Wetenschappelijk

Biogen Idec Research Limited

Biogen Iden Research Limited Innovation House, 70Norden Road
Maidenhead, Berkshire SL6 4AY
GB

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

7 - Een placebogecontroleerd, dubbelblind, fase 2-onderzoek met uitgebreide insluiti ... 13-05-2025

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Dit onderzoek wordt uitgevoerd bij deelnemers die ≥ 6 maanden en ≤ 10 jaar geleden zijn gediagnosticeerd met tenminste waarschijnlijke lengte-afhankelijke distributie van dunnevezelneuropathie (DVN), gebaseerd op een klinische diagnose en bevestigd door intra-epidermale zenuwvezeldichtheidswaarden (IENFD) met een wekelijkse gemiddelde ADP-score (gemiddelde dagelijkse pijn) van ≥ 5 en ≤ 9 op een 11-punts numerieke schaal voor pijnintensiteit (PI-NRS) in de laatste 7 dagen van de screening.
 2. Naast deze criteria moeten deelnemers met diabetes een HbA1c hebben van $\leq 11\%$, worden behandeld met orale hypoglykemische geneesmiddelen en/of subcutaan insuline dan wel een dieet, geen aanwijzingen hebben voor zweren, last hebben van gevorderde retinopathie (gedefinieerd als ernstiger dan stadium 3 [matige niet-proliferatieve diabetische retinopathie]) (DCCT/EDIC onderzoeksgroep 2017), ernstige nefropathie of klinisch significante obstructieve atherosclerotische aandoening als gevolg van de diabetes (b.v.v huidige of onstabiele angina pectoris of myocard infarct binnen 6 maanden van Screening), of huidige klasse IV hartfalen om in aanmerking te komen voor het onderzoek. **OPMERKING:** Er kunnen andere door het protocol gedefinieerde inclusiecriteria gelden.
- hanism

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Key Exclusion Criteria

1. Eerdere blootstelling aan BIIB074 (voorheen aangeduid als CNV1014802 of GSK1014802).
2. Gebruik van een capsaiïnepleister in de 3 maanden voorafgaande aan de screening.
3. Niet in staat of bereid zijn om de co-medicatie voor neuropathische pijn te stoppen tijdens de 2 weken durende afbouwperiode welke de eerste week van de open-label run-in periode overlapt.
4. Niet in staat of bereid zijn om zich te houden aan de beperkingen van verboden co-medicatie, met inbegrip van onder andere inductoren en remmers voor UDP-glucuronosyltransferase (UGT), monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) en Nav-blokkers.
5. Gebruik van vrij verkrijgbare medicatie, vitamine- en mineraalsupplementen, kruidenmiddelen (waaronder sint-janskruid), voedingssupplementen of voedingsmiddelen (zoals grapefruitsap) die UGT's nadelig beïnvloeden.

6. Niet in staat of bereid zijn om het gebruik te staken van geneesmiddelen die fungeren als P-glycoproteïnesubstraten met een smalle therapeutische index, zoals digoxine.
7. Een voorgeschiedenis met hemofilie of de ziekte van von Willebrand, of gebruik van anticoagulantia waardoor er een bloedingsrisico bestaat tijdens het uitvoeren van de huidbiopsie.
8. Elke door de onderzoeker te bepalen contra-indicatie voor het afnemen van een huidbiopt ter analyse van een intra-epidermale zenuwvezel
9. Huidige hepatitis C infectie (beschreven als positieve hepatitis C virus [HCV] antilichaam op te sporen ribonucleïnezuur [RNA]/ Deelnemers met een positief HCV antistof en niet op te sporen HCV RNA zijn geschikt om deel te nemen in de studie (United States Centers for Disease Control and Prevention).

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-06-2018
Aantal proefpersonen:	46
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BIIB074
Generieke naam:	Vixotrigine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-12-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-05-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-05-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-07-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-07-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-09-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-02-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-03-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2017-000991-27-NL
CCMO	NL62483.018.17