

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbele dummy, placebo-gecontroleerde, gedeeltelijke cross-over-studie met vier perioden, zes behandelingen, om de ademhalingsrespons bij hypercapnie (VRH) van cebranopadol, oxycodon en placebo bij gezonde proefpersonen te onderzoeken en te vergelijken

Gepubliceerd: 19-04-2022 Laatste bijgewerkt: 06-04-2024

Primair • Om de effecten van cebranopadol en oxycodon op de ademhaling te evalueren. Secundair • Om de pupilrespons/pupillometrie te evalueren na enkelvoudige orale doses cebranopadol en oxycodon • Evaluatie van de effecten van enkelvoudige orale doses...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51788

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Effecten van cebranopadol op de ademhaling, het czs en pijn

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Acute pijn en chronische pijn, pijn

Aandoening

Acute and chronic pain

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Park Therapeutics Inc

Overige ondersteuning: Park Therapeutics Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ademhalingsrespons, Cebranopadol, Hypercapnie, Oxycodon

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Ventilatoire respons bij hypercapnie (VRH) door maximale afname van minuutventilatie (L)

Secundaire uitkomstmaten

- Pupilvernauwing vergeleken met baseline (mm)
- Minuutventilatie (verlopen minuutvolume; L)
- Ademhalingsfrequentie (ademhalingen/min)
- Debiet (piek uitgeademd debiet; L/min)
- Teugvolume (verlopen teugvolume; ml)
- Einde getij CO₂ (deeldruk)
- O₂-verzadiging perifeer (%)
- Analgetische effecten worden beoordeeld door:
 - o Elektrische en drukpijntesten die het gemiddelde meten:
 - o Pijndetectiedrempel (PDT)
 - o Pijntolerantiedrempel (PTT - alleen elektrische pijntest)

o Oppervlakte onder de curve (AUC)

- rapportage van bijwerkingen (AE),
- klinische observaties, • 12-afleidingen elektrocardiogrammen (ECG's) (hartslag (hsm), PR, RR, QRS, QT, QTcF),
- vitale functies (bloeddruk, hartslag, ademhalingsfrequentie, zuurstofverzadiging en lichaamstemperatuur), zuurstofverzadiging en veiligheidslaboratoriumtests.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cebranopadol is een first-in-class onderzoeksmiddel voor de behandeling van patiënten met acute en chronische pijn. Het molecuul activeert op twee manieren de Nociceptin/Orphanin FQ-peptide (NOP) -receptor en de klassieke μ -opioïde peptide (MOP) -receptor. Dit is een uniek werkingsmechanisme (MOA) en heeft de werkzaamheid aangetoond in meerdere klinische fase 2- en fase 3-onderzoeken voor verschillende nociceptieve en neuropathische indicaties, evenals een beter veiligheidsprofiel, een laag potentieel voor misbruik en een minimaal risico op fysieke afhankelijkheid. Cebranopadol zou voor veel pijnpatiënten een veiligere en minder verslavende optie kunnen zijn dan goedgekeurde opioïden en de sponsor is van plan het breed te ontwikkelen voor meerdere indicaties.

In dierstudies veroorzaakte cebranopadol aanzienlijk minder ademhalingsdepressie bij vergelijkbare doses oxycodon en fentanyl en leek het een plafond te hebben voor de effecten op de luchtwegen. Voorlopige klinische onderzoeken hebben gesuggereerd dat deze resultaten ook bij mensen aanwezig zullen zijn.

De huidige studie is opgezet om te onderzoeken of:

1. cebranopadol minder ademhalingsdepressie veroorzaakt dan oxycodon
2. respiratoire effecten van cebranopadol een plafond hebben bij supratherapeutische doses en
3. cebranopadol veroorzaakt geen significante ademhalingsdepressie, zoals gemeten in deze onderzoeksopzet met 30 proefpersonen, bij elke dosis in het VRH-model

Doel van het onderzoek

Primair

- Om de effecten van cebranopadol en oxycodon op de ademhaling te evalueren.

Secundair

- Om de pupilrespons/pupillometrie te evalueren na enkelvoudige orale doses cebranopadol en oxycodon
- Evaluatie van de effecten van enkelvoudige orale doses cebranopadol en oxycodon op de gevoeligheid van de ademhalingsrespons op hypercapnie
- Om de analgetische effecten van enkelvoudige orale doses cebranopadol en oxycodon te evalueren
- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van enkelvoudige orale doses cebranopadol en oxycodon te beoordelen

Onderzoeksopzet

Deze gerandomiseerde, dubbelblinde-placebo-gecontroleerde meervoudige oplopende dosis four-way gedeeltelijke cross-over studie zal de effecten van cebranopadol op de ventilatoire respons bij hypercapnie, nociceptieve drempels, farmacokinetiek (PK) en veiligheid onderzoeken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Cebranopadol-tabletten (sterkte: 200 µg); enkelvoudige orale doses van 600 µg, 800 µg en 1000 µg - Oxycodon IR-capsules (sterktes: 10 mg en 20 mg); enkele orale doses van 30 mg en 60 mg - Vergelijkbaar placebo voor cebranopadol, en vergelijkbaar placebo voor oxycodon (double dummy) Alle interventies worden over-geencapsuleerd voor behouden van de blinding.

Inschatting van belasting en risico

Opioiden zijn effectieve behandelingen die vaak worden voorgeschreven voor pijn. Opioid pijnstillers worden echter in verband gebracht met ernstige risico's, waaronder overdosering, ademhalingsdepressie, constipatie, sedatie en stoornissen in het gebruik van opioiden. Als zodanig is er een on vervulde behoefte aan goed verdragen en effectieve therapieën, waaronder opioiden met verbeterde veiligheidskenmerken, voor de behandeling van pijn.

Vaak gemelde geneesmiddelreacties voor Cebranopadol zijn sedatie, duizeligheid, slaperigheid, misselijkheid en braken. Cebranopadol kan een zekere mate van ademhalingsdepressie veroorzaken. De geplande doses vallen binnen het therapeutische bereik en zijn eerder in onderzoeken veilig toegediend aan vergelijkbare patiëntenpopulaties.

Vaak gemelde bijwerkingen van oxycodon zijn sedatie, duizeligheid, slaap, miosis, hypoventilatie, misselijkheid, braken, bradycardie en hoofdpijn. Hallucinaties en andere psychotomimetische effecten kunnen optreden, hoewel in

zeldzamere gevallen. Hypotensie die leidt tot syncope of shock kan optreden. Oxycodon kan aanzienlijke ademhalingsdepressie veroorzaken. De geplande doses vallen binnen het therapeutische bereik en zijn eerder veilig toegediend aan vergelijkbare patiëntenpopulaties, zowel in onderzoeken als in de klinische praktijk.

Voor beide opioïden die in dit onderzoek zijn gebruikt, is het optreden van ademhalingsdepressie gerelateerd aan de dosis en de mu-opioïdreceptor en kan het worden omgekeerd door een mu-opioïdreceptorantagonist zoals naloxon. Meerdere doses naloxon kunnen nodig zijn omdat de ademhalingsdepressie langer aanhoudt dan de werkingsduur van het opioïde. Proefpersonen blijven onder passend toezicht. Reanimatieapparatuur en opioïde-antagonisten zullen direct beschikbaar zijn. Voor ontslag moet spontane ademhaling voldoende zijn hersteld.

Misselijkheid en braken zijn verwachte problemen met anesthetica en hypercapnie. Anti-emetica worden vaak gebruikt als voorbehandeling en behandeling tijdens chirurgische/medische procedures bij gezonde personen en patiënten. Ondansetron en metoclopramide zijn gekarakteriseerd onder omstandigheden van continue opioïde-infusie onder hypercapnische clamp. Geen van beide verbindingen interfereerde met respiratoire beoordelingen of PK bij gebruik in combinatie met opioïden (Derschwitz 1992, Egan 1996). Daarom zullen proefpersonen die met succes zijn geselecteerd, worden voorbehandeld met ondansetron 4 mg IV voorafgaand aan de IMP-dosis en ongeveer 2 uur na de IMP-dosis. Tijdens het onderzoek kunnen aanvullende doses anti-emetica worden toegediend volgens de standaard on-label dosis en dosisintervallen. Behalve het remmen van opioïd-geïnduceerde misselijkheid en/of braken zoals bedoeld, wordt geen significante interactie verwacht tussen ondansetron en cebranopadol, of ondansetron en oxycodon.

Contactpersonen

Publiek

Park Therapeutics Inc

US Highway 130, Monmouth Junction 2031
New Jersey 08852
NL

Wetenschappelijk

Park Therapeutics Inc

US Highway 130, Monmouth Junction 2031

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Ondertekende geïnformeerde toestemming voorafgaand aan een door een studie verplichte procedure.
2. De proefpersoon kan Nederlands spreken, lezen en verstaan en vrijwillig schriftelijke geïnformeerde toestemming geven voor deelname aan het onderzoek.
3. Volwassen mannen of vrouwen van 18 tot en met 45 jaar, inclusief.
4. De proefpersonen verkeren in goede gezondheid, zoals blijkt uit de medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale functies, zuurstofsaturatie, klinische laboratoriumtests en 12-leads ECG.
5. Body mass index tussen 18,0 kg/m² en 32,0 kg/m² en lichaamsgewicht groter dan 50 kg, inclusief.
6. Adequate anticonceptie wordt gebruikt of vrouwen die geen kinderen kunnen krijgen kunnen worden ingeschreven als ze gedurende ten minste 2 jaar operatief steriel (d.w.z. na hysterectomie) of postmenopauzaal zijn (op basis van het rapport van de proefpersoon).
 - Voor vrouwen die zwanger kunnen worden:
 - o Een medisch aanvaardbare en zeer effectieve anticonceptiemethode wordt gedefinieerd als elke vorm van anticonceptie met een laag faalpercentage, gedefinieerd als <1% per jaar.
 - o Bijvoorbeeld:
 - Hormonale anticonceptiva gedurende minimaal 8 weken voorafgaand aan de screening en minimaal tot 4 weken na het vervolgbezoek.
 - Een spiraaltje
 - Aanvullende barrière-anticonceptie dient door de partner te worden gebruikt voor de duur van het onderzoek, gedefinieerd vanaf het moment van screening tot 4 weken na het vervolgbezoek. Een enkele barrièremethode alleen is niet

acceptabel.

- Voor mannen:

- o De proefpersonen moeten bereid zijn om medisch aanvaardbare en zeer effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken. De proefpersonen moeten bereid zijn om barrière-anticonceptie (condoom) te gebruiken tijdens geslachtsgemeenschap met vrouwen vanaf de eerste toediening van IMP tot 4 weken na het vervolgbezoek.

- o Proefpersonen moeten bereid zijn ervoor te zorgen dat hun vrouwelijke seksuele partner gedurende deze tijd ten minste 1 aanvullende anticonceptiemethode gebruikt met een laag faalpercentage gedefinieerd als <1% per jaar (bijv. hormonale anticonceptiva, diafragma).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Geschiedenis of aanwezigheid van klinisch significante cardiovasculaire aandoeningen (inclusief een voorgeschiedenis van risicofactoren voor torsade de pointes bijv. hartfalen, hypokaliëmie, familiegeschiedenis van lang QT-syndroom, voorgeschiedenis van myocardinfarct, ischemische hartziekte, klinisch significante aritmie of ongecontroleerde aritmie of hartfalen), long-, lever-, nier-, hematologische, gastro-intestinale, endocriene, immunologische, dermatologische, neurologische, oncologische of psychiatrische ziekte (bijv. angststoornissen); of enige andere voorwaarde (bijv. hyperventilatie) die, naar de mening van de onderzoeker, de veiligheid van de proefpersoon of de validiteit van de onderzoeksresultaten in gevaar zou brengen.
2. Geschiedenis van bekende moeilijke toegang tot de luchtwegen of ongecontroleerde gastro-oesofageale refluxziekte (GERD), maagmotiliteitsstoornissen of vertraagde maaglediging
3. Heeft klinisch significante afwijkingen op het ECG bij screening of op dag -1, zoals gedefinieerd door het volgende:
 - a) verlengd gecorrigeerd QT-interval (Fridericia-gecorrigeerd QT-interval [QTcF] >450 ms bij mannen en >470 bij vrouwen) aangetoond op ECG;
 - b) Linker bundeltakblok bij screening of baseline
4. Systolische bloeddruk (BP) >150 of <90 mmHg of diastolische bloeddruk >95 of <50 mmHg bij screening of baseline, of voorgeschiedenis van klinisch significante orthostatische hypotensie.
5. Hartslag (HR) <40 slagen per minuut (bpm) of >100 bpm bij screening.
6. Is momenteel ingeschreven in een andere klinische studie of heeft een onderzoeksgeneesmiddel of hulpmiddel gebruikt binnen 3 maanden voorafgaand aan de dosering of heeft deelgenomen aan meer dan 4 onderzoeksgeneesmiddelstudies binnen 1 jaar voorafgaand aan de screening.
7. Heeft een aandoening waarbij een opioïde gecontra-indiceerd is (bijv. significante ademhalingsdepressie, acute of ernstige bronchiale astma of hypercarbie, of heeft paralytische ileus of wordt vermoed te hebben).
8. Een voorgeschiedenis hebben van chronische obstructieve longziekte of een

andere longziekte (bijv. astma, bronchitis, obstructieve slaapapneu, inspanningsastma) die CO₂-retentie zou veroorzaken.

9. Geschiedenis van stoornissen in het gebruik van opioïden volgens de diagnostische en statistische handleiding voor psychische stoornissen, vijfde editie (DSM-5) classificatie, of andere afhankelijkheid of misbruik van drugs/substanties of alcohol (exclusief nicotine en cafeïne) in de laatste 5 jaar vóór screening die, naar het oordeel van de onderzoeker, de veiligheid van de proefpersoon of de validiteit van de onderzoeksresultaten in gevaar zou brengen

10. Heeft een positieve alcoholtest of urinetest voor drugsmisbruik (amfetaminen, methamfetaminen, barbituraten, benzodiazepinen, cocaïne en opioïden) bij screening of op dag -1.

11. Gebruik van nicotinehoudende producten binnen 4 weken voor het screeningsbezoek en niet kunnen stoppen met roken tijdens het onderzoek.

12. Zwanger of borstvoeding.

13. Proefpersonen die aangeven dat de pijntest onverdraagzaam is bij screening of pijntolerantie bereikten bij >80% van de maximale invoerintensiteit voor de pijntests.

14. Aangeelde allergische reacties (bijv. voedsel, medicijnen, atopische reacties of astmatische episodes) die, naar de mening van de onderzoeker, het vermogen van de proefpersoon om deel te nemen aan het onderzoek belemmeren.

15. Positief hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg), hepatitis B-kernantilichamen (Anti-HBc), hepatitis C-antilichamen (HCV Ab) of humaan immunodeficiëntievirusantilichaam (HIV Ab) bij screening.

16. Gebruik van receptplichtige, niet-voorgeschreven medicijnen of kruidenpreparaten die sint-janskruid bevatten, binnen 14 dagen of 5 halfwaardetijden voorafgaand aan de dosering, afhankelijk van wat langer is. Voor anticonceptie en incidenteel gebruik van paracetamol of ibuprofen wordt een uitzondering gemaakt, dit mag tot 48 uur voor aanvang van elk bezoek. Andere uitzonderingen zijn alleen toegestaan indien duidelijk gedocumenteerd door de onderzoeker.

17. Er zijn geen vitamine-, mineralen-, kruiden- en voedingssupplementen toegestaan binnen 7 dagen voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, of minder dan 5 halfwaardetijden (afhankelijk van wat langer is, en in de loop van het onderzoek).

18. Elke klinisch significante voorgeschiedenis van suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en/of vormt een actueel (in de afgelopen 12 maanden) suïciderisico, zoals beoordeeld aan de hand van scores op de Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) bij het oordeel van Screening per Investigator

19. Ontvangst van bloedproducten binnen 4 weken, bloeddonatie of bloedverlies >250 ml binnen 8 weken, of donatie van plasma binnen 1 week na toediening van een dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

20. In dienst is van Tris, Park, het Centre for Human Drug Research (CHDR), of de onderzoeker of onderzoekslocatie (vaste, tijdelijke contractmedewerker of aangewezen persoon die verantwoordelijk is voor het uitvoeren van het onderzoek), of directe familie* is van een Tris, Park, CHDR, onderzoeker of medewerker van de tudylocatie.

* Directe familie wordt gedefinieerd als een echtgenoot, ouder, broer of zus of kind, biologisch of wettelijk geadopteerd

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-07-2022
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	N.A.
Generieke naam:	cebranopadol
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	N.A.
Generieke naam:	Oxycodonhydrochloride
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2022

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

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-07-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-10-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-10-2022
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
EudraCT	EUCTR2021-006701-30-NL
CCMO	NL81080.058.22