

# Een multicentrum, dubbelblind, dubbeldummy, tweefasen overschakelingsonderzoek van nasalfent (fentanylcitraatneusspray) vergeleken met morfinesulfaatabletten met directe afgifte bij het behandelen van Breakthrough Cancer Pain (BTCP) (doorbraakpijn bij kanker) bij patiënten die regelmatig opioïdentherapie gebruiken

Gepubliceerd: 08-05-2007 Laatste bijgewerkt: 08-05-2024

Primair: Het aantonen van de superieure werkzaamheid van Nasalfent ten opzichte van morfinesulfaat met onmiddellijke afgifte (IRMS) bij de behandeling van BTCP bij patiënten die opioïden kunnen verdragen en die regelmatig opioïdentherapie ontvangen....

|                             |                                                            |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                            |
| <b>Status</b>               | Werving nog niet gestart                                   |
| <b>Type aandoening</b>      | Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                      |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON31160

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Een onderzoek van nasalfent en morfinesulfaatabletten bij het BTCP

## Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

### Synoniemen aandoening

Doorbraakpijn bij kanker

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** I3Research

**Overige ondersteuning:** Archimedes Development Ltd.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** BTCP, doorbraakpijn bij kanker, Fentanylcitraat, neusspray

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

vermindering van de pijn.

Bijwerkingen.

Objectief neusonderzoek.

Subjectieve neusbeoordeling.

Terugtrekking als gevolg van bijwerkingen.

Lichamelijk onderzoek, inclusief vitale functies.

Laboratoriumbeoordelingen.

Patiënttolerantiebeoordelingen.

### Secundaire uitkomstmaten

nvt

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Archimedes Development Ltd. is begonnen met een researchonderzoek van een onderzoeksproduct, Nasalfent, als mogelijke behandeling voor doorbraakpijn bij patiënten met kanker.

Nasalfent is een onderzoeksproduct dat nog niet is goedgekeurd door de Food and Drug Administration (FDA) in de Verenigde Staten of in Europa. Het werkzame bestanddeel in Nasalfent wordt fentanyl genoemd. Fentanyl is goedgekeurd door overheidsinstanties (bijv. FDA) in andere doseringsvormen, hoewel niet voor intranasale (d.w.z. door de neus) toediening.

Een eerder onderzoek heeft aangetoond dat Nasalfent verlichting kan geven bij doorbraakpijn bij patiënten met kanker en dat pijnverlichting gewoonlijk snel was. Eerdere onderzoeken met Nasalfent bij normale vrijwilligers en patiënten met doorbraakpijn als gevolg van kanker hebben aangetoond dat de nasale toedieningsweg goed wordt verdragen.

## Doel van het onderzoek

Primair: Het aantonen van de superieure werkzaamheid van Nasalfent ten opzichte van morfinesulfaat met onmiddellijke afgifte (IRMS) bij de behandeling van BTCP bij patiënten die opioïden kunnen verdragen en die regelmatig opioïdentherapie ontvangen.

Secundair: Om de veiligheid, verdraagbaarheid en aanvaardbaarheid van Nasalfent aan te tonen bij de behandeling van BTCP bij patiënten die opioïden kunnen verdragen en die regelmatig opioïdentherapie ontvangen.

## Onderzoeksopzet

Dit is een willekeurig, dubbelblind, dubbeldummy, overschakelingsonderzoek dat wordt uitgevoerd in meerdere centra in 8 landen in Europa. Kankerpatiënten die gemiddeld, maar niet noodzakelijkerwijs dagelijks, 1 tot 4 BTCP-episodes per dag ondervinden terwijl zij tenminste 60 mg per dag orale morfine (of equivalent opioïde) innemen voor hun onderliggende kankerpijn zullen in aanmerking komen voor deelname aan een eerste open-label, dosistitratiefase. Patiënten die met succes de dosistitratiefase voltooien, kunnen doorgaan naar een dubbelblinde, dubbeldummy behandelingsfase waarin tot maximaal 10 episodes van doorbraakpijn zullen worden behandeld met onderzoeksmedicatie.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Het beoordelen van de superieure werkzaamheid, effectiviteit en veiligheid van Nasalfent ten opzichte van morfinesulfaat met onmiddellijke afgifte (IRMS) bij de behandeling van BTCP bij

patiënten die opioïden kunnen verdragen en die regelmatig opioïdentherapie ontvangen.

## **Inschatting van belasting en risico**

### Screeningfase

1-Vragen zullen worden gesteld over significante medische condities die de patient mogelijk heeft, significante chirurgische procedures die de patient mogelijk heeft ondergaan en elke medicatie die de patient gebruikt of onlangs heeft gebruikt.

2-De vitale functies (bloeddruk en pols) zullen worden gemeten.

3-Een lichamelijk onderzoek en een onderzoek van de neus zullen worden uitgevoerd.

5-Het Bloedmonster, ongeveer 15ml, worden afgenomen

6-Er wordt een urinemonster genomen voor routinetests

7-Bij alle vrouwen die kinderen kunnen krijgen zal een urinezwangerschapstest worden uitgevoerd

### Dosistitratiefase

1-Vragen zullen worden gesteld over hoe de patient zich over het algemeen voelt

2- Vragen zullen worden gesteld over alle medicaties die de patient gebruikt of onlangs heeft gebruikt.

3-De patient wordt gevraagd om een vragenlijst in te vullen over zijn neus.

4-Onderzoekspersoneel gedurende de Dosistitratiefase(tot maximaal 14 dagen) de patient dagelijks bellen om het gebruik van de medicatie te bekijken en te helpen het doel te bereiken de effectieve dosis Nasalfent te vinden.

5-De Patient wordt gevraagd om een elektronisch dagboek te gebruiken.Het elektronische dagboek zal worden gebruikt voor het verzamelen van informatie telkens wanneer de patient een dosis van de onderzoeksmedicatie gebruikt

### Behandelingsfase

1-Voor dit bezoek de patient wordt gevraagd om alle gebruikte en ongebruikte busjes onderzoeksmedicatie en elektronische dagboek mee te brengen

2-De patient wordt gevraagd om alle andere medicaties die de patient gebruikt of onlangs heeft gebruikt.

3-De patient wordt voldoende medicatie voor maximaal 21 dagen gegeven

### Einde-van-behandelingsfase

1-De patient wordt gevraagd om terug te komen zodra alle onderzoeksmedicatie is ingenomen of meer dan 21 dagen verstreken.

2-De patient wordt gevraagd om alle gebruikte en ongebruikte onderzoeksflessen en busjes evenals de elektronische dagboek mee te brengen.

3-Vragen zullen worden gesteld over alle geneesmiddelen die de patient gebruikt of onlangs heeft gebruikt

4-Vragen zullen worden gesteld over hoe de patient zich over het algemeen voelt.

5-De vitale functies (bloeddruk en pols) zullen worden gemeten.

6-Er wordt een lichamelijk onderzoek uitgevoerd.

7-Er wordt een onderzoek aan neus uitgevoerd.

8-Het Bloedmonster, ongeveer 15ml, worden afgenomen

9-Er wordt een urinemonster genomen voor routinetests.

10-Bij alle vrouwen die kinderen kunnen krijgen zal een urinezwangerschapstest worden uitgevoerd

## Bijwerkingen

-De onderzoeksmedicatie kan onaangename bijwerkingen of reacties veroorzaken. De meest gemelde bijwerkingen bij andere onderzoeken met Nasalfent waren irritatie van de neusdoorgang en een loopneus. Fentanyl is een pijnstillend geneesmiddel behorend tot de opioïden. Vaak voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid, braken, verdoving en ademhalingsproblemen, die van tijd tot tijd hebben geleid tot overlijden.

- Het afnemen van bloed uit uw arm/hand kan zwelling, pijn, roodheid, blauwe plekken of infectie (infectie komt zelden voor) veroorzaken op de plek waar de naald is ingebracht.

- Na afloop van het onderzoek kan het enige tijd duren voor de behandeling weer stabiel is.

- Wanneer u een vrouw bent en tijdens het onderzoek terwijl u Nasalfent gebruikt zwanger raakt, kunnen er risico\*s bestaan voor uw ongeboren baby. Er is niet voldoende informatie beschikbaar over het gebruik van deze medicatie bij zwangere vrouwen om te weten wat de risico\*s zijn.

- Wanneer Nasalfent niet werkt voor u, kunt u merken dat uw pijn aanhoudt.

- Onbekende risico\*s en bijwerkingen zijn mogelijk en u kunt bijwerkingen of een allergische reactie ondervinden die niet eerder zijn gemeld bij het gebruik van Nasalfent. Het is ook mogelijk dat u geen onaangename bijwerking ondervindt.

-Volgende bijwerkingen kunnen zich voordoen met het gebruik van opiumsulfaat; Misselijkheid, braken, anorexia, droge mond, opstipatie, zweten, miosis, spasmen van de galwegen, urineretentie, stemmingsveranderingen, hallucinaties, verwardheid, allergische huidreacties, kans of gewenning

## Contactpersonen

### Publiek

I3Research

Northsea Building, 5th Floor, Gevers Deynootweg 93L  
2586BK, The Hague  
Nederland

### Wetenschappelijk

I3Research

Northsea Building, 5th Floor, Gevers Deynootweg 93L  
2586BK, The Hague  
Nederland

## 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)

De patienten zullen in de studie worden opgenomen als zij aan de volgende criteria voldoen

1. Patienten die in staat en bereid zijn om een geschreven geïnformeerde toestemming te geven
2. Mannelijke of vrouwelijke patienten, 18 jaar oud en ouder.
3. Indien vrouw en van vruchtbare potentieel (niet chirurgisch steriel of  $\leq 1$  jaar na het begin van amenorrhea tengevolge van menopauze), dient (a) een negatieve serum zwangerschap test te hebben, (b) dient geen borstvoeding te geven, en (c) dient akkoord te gaan met het gebruik van een betrouwbaar vorm van anticonceptie of onthouding tijdens de studie.
4. Patienten die een histologisch gedocumenteerde diagnose van een kwaadaardige tumor hebben of een hematologische kwaadaardige tumor hebben die kankergerelateerde pijn veroorzaakt
5. Patienten die tenminste 60 mg orale morfine of gelijkwaardig gebruiken gedurende minimaal 1 week tegen kankergerelateerde pijn als een reguliere 24-uurs medicatie tegen anhoudende kanker pijn
6. Patienten die gemiddeld maar niet noodzakelijk iedere dag, 1 tot 4 episodes van BTCP per dag ervaren die voldoende worden beheerst door een stabiele dosis van standaard hulpmedicatie, typisch een snel-werkend opioïd, waarvan de patient een geschikte hoeveelheid dient te hebben gedurende de studie.

Doorbraakpijn is gedefinieerd als een kortstondige uitbarsting van matige tot hevige pijn (op een 4 punten schaal van 0 t/m 3; geen, zacht, matig, hevig), die optreedt op een achtergrond van aanhoudende pijn beheerst tot matige intensiteit of minder (gedefinieerd door de Doorbraakpijn Vragenlijst) door de opioïdkuur.

Indien de patient meer dan 1 soort doorbraak pijn heeft of doorbraak pijn in meer dan 1 locatie heeft, zal enkel 1 van de pijnen geïdentificeerd worden als een "doel"-doorbraak pijn.

7. Patienten die, naar de mening van de onderzoeker, bereid en in staat zijn, (persoonlijk of met behulp van een verzorger), tot het ;a. Evalueren en registreren van pijnintensiteit en pijnverlichting

b. Beoordelen van medicijnprestaties in specifieke tijden na het doseren.;c. Registreren van ongunstige gebeurtenissen;d. Registreren van elk gebruik van het studiemedicijn, standaard hulpmedicatie, en andere medicijnen in een patientenagenda gedurende de studie.

8. Patienten met een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) uitslag van  $\leq 2$  en een levensverwachting die hen, na de mening van de onderzoeker zal toestaan deel te nemen voor de duur van de studie

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

Patienten kunnen van deelname aan de studie worden uitgesloten als zij aan enige van de volgende criteria voldoen.

1. Patienten met een opioid- of fentanylintolerantie.
2. Patienten met ongecontroleerde of snel stijgende pijn
3. Patienten die intrathecal of epidurale opioids gebruiken
4. Patienten waarvan de conditie onstabiel is of snel verslechtert ten gevolge waarvan de efficiënte dosis die tijdens de Open dosis-Titratie Fase wordt gevonden voor de duur van de studie niet gelijk zal blijven.
5. Patienten met slaapapnea of actieve hersenenmetastasen met verhoogde intracraniale druk
6. Patienten met enige ademhalings- of hartaandoening die, naar de mening van de onderzoeker, door opioids kan worden verergerd.
7. Patienten met een andere medische aandoening die naar oordeel van de onderzoeker, de doelstellingen van de studie zou verwarren.
8. Patienten met een recente geschiedenis van alcohol of substantiemisbruik die gegevensinzameling zou compromitteren.
9. Patienten met een geschiedenis van of een huidig neurologisch of psychiatrische stoornis, of cognitieve dysfunctie die, naar de mening van de onderzoeker, gegevensinzameling zou compromitteren.
10. Patienten met klinisch significante testresultaten bij de screening, van de nier- en leverdysfunctietest buiten de volgende grenswaarden:
  - a. De creatinine van het serum moet  $\leq 2.0$  mg/dL zijn, of de creatinineontruiming die door Cockcroft-Gault formule wordt berekend moet  $\leq 50$  mL/min zijn.
  - b. Het totaal bilirubine van het serum moet  $\leq 2.0$  mg/dL zijn
  - c. Serum Aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (alt), en alkalische phosphatase moeten  $\leq 3$  maal hoger zijn dan de normale bovengrens ( $\leq 5$  maal hoger dan de normale boven grens bij levermetastasen).
11. Patienten die enige medicijnen nemen die waarschijnlijk de fysiologie van neusmucosa kan beïnvloeden.

12. Enig abnormale neusfysiologie en/of pathologie die, naar de mening van de onderzoeker, niet zou toestaan dat de doelen van de studie bereikt worden.
13. Patienten met bekende intolerantie voor neussprays en/of farmaceutische materialen aanwezig in de onderzoeksproducten.
14. Patienten die monoamine oxydaseinhibitoren (MAOIs) nemen binnen 14 dagen van het screeningsbezoek of met een de verwachte behoefte aan MAOIs tijdens de studie.
15. Patienten die pijnstillende middelen (buiten de middelen die genomen worden voor onderliggende aanhoudende kankerpijn) nemen voor minder dan 21 dagen voorafgaand aan het onderzoeksbezoek, zelfs bij een stabiele dosis
16. Patienten die antiepileptics voor neuropathische pijn ontvangen (zoals gabapentin, topiramate, lamotrigine) binnen 14 dagen voorafgaand aan de screening, die niet het gestelde doeldoorbraakpijn betreft.
17. Patienten met een ongecontroleerde besmetting.
18. Patienten die behandeling met een onderzoeksmedicijn hebben ontvangen binnen 4 weken van het screeningsbezoek.;
19. Patienten die behandeling hebben gehad met enige vorm van radiotherapie binnen 30 dagen voorafgaand aan de studiedeelname of die enige therapie hebben gehad die van invloed kan zijn op pijn of op reacties op pijnmedicatie.
- .
20. Patienten die van plan zijn om chemotherapie (tenzij bij de patient is aangetoond dat het geen effect heeft op de doorbraakkankerpijn), radiotherapie of chirurgie te ondergaan tijdens de behandelingsperiode;
21. Patienten waarvan de primaire bron van doorbraakpijn niet kanker-gerelateerd is.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                        |
|------------------|------------------------|
| Fase onderzoek:  | 3                      |
| Type:            | Interventie onderzoek  |
| Onderzoeksmodel: | Cross-over             |
| Blindering:      | Dubbelblind            |
| Controle:        | Geen controle groep    |
| Doel:            | Behandeling / therapie |

### Deelname

|                         |                          |
|-------------------------|--------------------------|
| Nederland               |                          |
| Status:                 | Werving nog niet gestart |
| (Verwachte) startdatum: | 01-03-2007               |
| Aantal proefpersonen:   | 25                       |

Type: Verwachte startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Fentanylcitraat-neusspray  
Generieke naam: Nasalfent  
Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: morphinesulfaatableten  
Generieke naam: Sevredol  
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 08-05-2007  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 27-08-2007  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 22-01-2008  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 24-07-2008  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 24-09-2008  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 12-03-2009

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  | EUCTR2006-003493-97-NL |
| CCMO     | NL16715.028.07         |