

GERANDOMISEERD DUBBELBLIND ONDERZOEK VAN 12 MAANDEN MET PREGABALINE BIJ PATIËNTEN MET RESTLESS LEGS

Gepubliceerd: 22-07-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Primair:-bepaling van de werkzaamheid van een vaste dosis pregabaline in vergelijking met placebo gedurende de eerste 12 behandelingsweken van patiënten met RLS.-Vergelijking van de mate van augmentatie van een vaste dosis pregabaline met 2 vaste...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35592

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

A0081186

Aandoening

- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

rusteloze benen syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: Pfizer;USA

1 - GERANDOMISEERD DUBBELBLIND ONDERZOEK VAN 12 MAANDEN MET PREGABALINE BIJ PATIËNT ...

16-05-2025

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: augmentatie, lyrica, pregabaline, restless legs syndrome (RLS)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering van de mate van RLS symptomen tov baseline dmv International

Restless Leg

Group Rating Scale (IRLS) totaalscore voor de werkzaamheid;

- Het deel van de patiënten dat reageert (responders) op behandeling gebruik makend van de Clinical Global

Impression - Improvement (CGI-I) score voor werkzaamheid.

Responders wordt gedefinieerd als zij die CGI-I scores van "zeer veel verbeterd" rapporteren of "veel verbeterd".

Mate van augmentatie gedurende 9 of 12 maanden zoals bepaald door de centrale "Adjudication Board" door het reviewen van alle cases die voldoen aan een set van bepalingen voor potentiële augmentatie inclusief:

1. Structured Interview for Diagnosis of Augmentation tijdens RLS behandeling (SIDA-RLS) gebaseerd op augmentatie diagnosecriteria vastgesteld door Allen et al, in 2003; of
2. Augmentation Severity Scale (ASRS); of
3. Kinische beoordeling dat augmentatie aanwezig kan zijn.

Secundaire uitkomstmaten

Ernst van augmentation symptomen dmv ASRS totaal score;

- Clinical Global Impressions - Severity (CGI-S);
- 2 - GERANDOMISEERD DUBBELBLIND ONDERZOEK VAN 12 MAANDEN MET PREGABALINE BIJ PATIËNT ...
16-05-2025

- Medical Outcomes Study - Sleep Scale (MOS - SS);
- Subjective Sleep Questionnaire (SSQ);
- RLS-Quality of Life Scale (RLS-QoL);
- Medical Outcomes Study - Short Form 36 (SF-36);
- Limb pain rating using a visual analog scale (Limb Pain - VAS);
- RLS-Next Day Impact Scale (RLS-NDI);
- Work productivity and Activity Impairment questionnaire (WPAI:SHP);
- Profiel van gemoedstoestanden (POMS)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Restless Legs Syndrome (RLS) is een veel voorkomende neurologische aandoening die wordt gekarakteriseerd door de aanwezigheid van aandrang om de benen te bewegen, meestal vergezeld met dyesthesie. De symptomen die met name in de avond of nacht voorkomen kunnen worden verlicht door beweging en verergeren door rust. Onderzoek toont de betrokkenheid van dopaminerge mechanismen bij de pathogenese van deze aandoening. Dopaminerge middelen, inclusief dopamine receptor agonisten blijken effectief te zijn in klinische studies.

De behandelingskeuze is gebaseerd op dopaminerge substanties (dopamine agents; DA). Maar dopaminerge middelen hebben mogelijke beperkingen zoals augmentatie, uitblijven van een aanhoudend effect bij sommige patiënten en intolerantie.

Klinisch onderzoek doet vermoeden dat een nieuwe klasse van de substantie "alpha-2-delta calcium channel ligands" zoals bijvoorbeeld gabapentine en pregabaline een beter "risk/benefit" ratio geven in de behandeling van RLS in vergelijking met DAs.

Pregabalin (Lyrica®) is goedgekeurd voor de behandeling van neuropatische pijn en toegevoegde behandeling bij epilepsie en recent voor fibromyalgia in de USA. In sommige Europese landen is pregabaline naast neuropatische pijn en epilepsie ook goedgekeurd voor de behandeling van angststoornissen.

Pramipexol is 1 van de 2 DAs die goedgekeurd is voor de behandeling van RLS in de USA en EU en het is het meest gebruikte en bestudeerde middel bij de behandeling van RLS. Gebaseerd op deze criteria is pramipexole geselecteerd als vergelijkend middel in deze studie.

Doel van het onderzoek

3 - GERANDOMISEERD DUBBELBLIND ONDERZOEK VAN 12 MAANDEN MET PREGABALINE BIJ PATIËNT ...

16-05-2025

Primair:

- bepaling van de werkzaamheid van een vaste dosis pregabaline in vergelijking met placebo gedurende de eerste 12 behandelingsweken van patiënten met RLS.
- Vergelijking van de mate van augmentatie van een vaste dosis pregabaline met 2 vaste doses pramipexole gedurende 9 of 12 maanden bij patiënten met RLS.

Secondair:

- bepaling van de vergelijkbaarheid van werkzaamheid van een vaste dosis pregabaline met 2 vaste doses pramipexole bij de behandeling van symptomen van RLS tijdens de eerste 12 weken en erna tot het eind van de studie, de ernst van augmentatie geassocieerd met pregabaline of pramipexol behandeling, de tolerantie en veiligheid van pregabaline of pramipexol behandeling gedurende 1 jaar, de invloed van pregabaline en pramipexol behandeling op subjectieve slaap parameters gedurende 1 jaar, de invloed van pregabaline en pramipexol behandeling op volgende dag invloed gedurende 1 jaar, de invloed van pregabaline en pramipexol behandeling op stemming in vergelijking met placebo gedurende de eerste 12 behandelingsweken, de invloed van pregabaline en pramipexol behandeling op de kwaliteit van leven gedurende 1 jaar, de invloed van pregabaline en pramipexol behandeling op pijn in de ledenmaten gedurende de eerste 12 behandelingsweken, de invloed van pregabaline en pramipexol behandeling op werk productiviteit en verminderde activiteit gedurende 1 jaar.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, 12 weken placebo gecontroleerd, 52 weken pramipexole gecontroleerd, dubbel blinde studie met een vaste dosis pregabaline om de mate van augmentatie te bepalen, werkzaamheid en veiligheid van pregabaline en pramipexole in patiënten met matig tot ernstige idiopathische RLS. Zie ook schema pagina 3 van het protocol.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De deelnemers worden na een inlooperperiode in 4 groepen verdeeld. Een groep krijgt pregabaline (300 mg per dag), 2 groepen krijgen pramipexol (0,25 of 0,5 mg per dag) en 1 groep krijgt een placebo. Deze verdeling gebeurt via loting. De deelnemer en de onderzoeksarts hebben geen invloed op de uitkomst van de loting en weten ook niet welke groep geloot is. Na 12 weken behandeling stopt de behandeling met placebo en krijgen de patiënten uit deze groep voor het resterende 40 weken pregabaline of een van beide doseringen pramipexol. De andere groepen gaan door met hun oorspronkelijke onderzoeksmedicatie. De onderzoeksmedicatie wordt dagelijks gebruikt, 1-3 uur voor het naar bed gaan ingenomen (oraal).

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers worden geadviseerd om de studiemedicatie thuis in te nemen en thuis te blijven voor de rest van de avond.

Deelnemers worden geïnstrueerd om alcoholconsumptie te vermijden. Deelnemers worden gewaarschuwd om geen motorvoertuigen of zware machines te besturen binnen 24 uur na inname van de eerste dosis van de studie medicatie maar kunnen verder hun dagelijkse routine behouden. Als de deelnemer slaperig of duizelig is tijdens de studie moet deze geen motorvoertuigen of zware machines besturen totdat de symptomen verdwenen zijn.

Vrouwen die nog vruchtbaar zijn dienen 2 betrouwbare methoden van anticonceptie of geheelonthouding toe te passen of gesteriliseerd te zijn tijdens de studieperiode.

Donatie van bloed of plasme tijdens de studie is niet toegestaan.

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

235 East 42nd street
NY 10017 New York
US

Wetenschappelijk

Pfizer

235 East 42nd street
NY 10017 New York
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

5 - GERANDOMISEERD DUBBELBLIND ONDERZOEK VAN 12 MAANDEN MET PREGABALINE BIJ PATIËNT ...

16-05-2025

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Diagnose van RLS door een arts met ervaring en/ of training in RLS. Idiopathisch RLS met de aanwezigheid van alle 4 klinische verschijnselen van RLS:
 - Aandrang om de benen te bewegen gewoonlijk met dysesthesie: Een aandrang om de benen te bewegen normaal gesproken gepaard gaand met of veroorzaakt door een oncomfortabel en onplezierig gevoel in de benen. (Soms is er de aandrang om te bewegen zonder het oncomfortabele gevoel en soms zijn naast de benen de armen of andere lichaamsdelen betrokken);
 - Beginnend of verergering bij rust: De aandrang te bewegen of een onplezierig gevoel begint of wordt erger tijdens periodes van rust of niets doen zoals liggen of zitten;
 - Verlichting bij beweging: De aandrang te bewegen of een onplezierig gevoel wordt deels of geheel verlicht door beweging zoals lopen of strekken, ten minste zo lang de activiteit duurt;
 - 24-uurs patroon: De aandrang te bewegen of een onplezierig gevoel is erger in de avond of nacht dan overdag of komt alleen voor in de avond of 's nachts (als de symptomen zeer ernstig zijn, kan het zijn dat de verergering 's nachts niet wordt opgemerkt maar was voorheen wel aanwezig);
 - De volgende documenten worden gebruikt om de diagnose te ondersteunen:
 - o Anamnese en / of geschiedenis van RLS behandeling
 - o Cambridge-Hopkins Restless Legs Syndrome Short Form Diagnostic Questionnaire (RLS-SFDQ-9) - ingevuld door de patient
 - o RLS-Clinical Diagnostic Interview (RLS CDI) - uitgevoerd en getekend door de onderzoeker
2. RLS symptomen moeten voornamelijk in de avond voorkomen (tussen 17.00 en 07.00 uur).
3. Een geschiedenis of de aanwezigheid van RLS symptomen van minstens 6 maanden.
4. Een International Restless Leg Scale (IRLS) totaal score ≥ 15 aan het begin van de placebo run-in (1 week voorafgaand aan de baseline) en het einde van de placebo run-in (Baseline).
5. ≥ 15 nachten met RLS symptomen per maand voorafgaand aan screening. Patiënten die RLS behandeling krijgen ten tijde van de Screening moeten ≥ 15 nachten per maand RLS symptomen hebben gehad voor aanvang van deze behandeling. ≥ 2 nachten met RLS symptomen tijdens de week van placebo run-in.
6. Man of vrouw, leeftijd 18 jaar en ouder.
7. Aanwezigheid van een persoonlijk getekend en van datum voorzien toestemmingsformulier waarin is aangegeven dat de patiënt (of wettelijke vertegenwoordiger) is geïnformeerd over alle relevante aspecten van de studie.
8. Bereid zijn en in staat zijn om te zich te houden aan geplande visites, behandelingschema, laboratoriumtesten en andere studieprocedures.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Elke secundaire vorm van RLS welke primair is toegekend aan andere condities, bv. eindstadium van nieraandoening, ijzer-deficiëntie anemie.

2. Aanwezigheid van augmentatie door RLS behandeling of door pramipexol veroorzaakte klinisch significante augmentatie binnen 6 weken voorafgaand van de Screeningvisite. Klinisch significante augmentatie is gedefinieerd als een patiënt die symptomen ervaart die erg genoeg zijn om invloed te hebben op het dagelijks leven van de patiënt en/of waarbij verandering van behandeling nodig is, bv. veranderen naar een ander type medicatie.
3. Regelmatig nodig hebben (meer dan 2 keer per week in de 3 maanden voorafgaand aan de Screening visite) van medicatie voor RLS symptomen overdag (tussen 07.00 - 17.00 uur).
4. Patiënten die reageren op placebo gedefinieerd als >50% verbetering van RLS symptomen, bv. vermindering van de totaalscore in de IRLS schaal tussen het begin van de placebo run-in (1 week voorafgaand aan Baseline) en het eind van de placebo run-in (Baseline visite).
5. Elke vorm van symptomatische neuropathie of huidige diagnose van klinisch relevante begeleidende verschijnselen die de klinische bepaling van RLS verstoren en/of ernstig genoeg om slaap te verstoren, bijvoorbeeld pijnlijk been en bewegende tenen syndroom.
6. Klinisch significant lumbale radiculopathie of centraal ruggenmerg stenosis volgens de anamnese of onderzoek
7. Aanwezigheid van ernstige degeneratieve ziektes van het centraal zenuwstelsel zoals Parkinson, dementie, progressieve supranucleair paresthesie, multisysteem atrophie, Huntington Chorea, amyotrophisch laterale sclerose of ziekte van Alzheimer.
8. Geschiedenis of aanwezigheid van ernstige slaapstoornissen, met name mbt moeizaam in slaap vallen en/of in slaap blijven, die evaluatie kunnen verstoren (Apnea/Hypopnea Index groter dan 20 indien een slaapstudie ooit is gedaan) bij de Screening of Baseline Visite
9. Gebruik van medicatie die invloed kan hebben op de slaap of motorische manifestaties tijdens slaap voorafgaand aan de Baseline visite (BL) zonder een adequate uitwasperiode. Zie ook Appendix 1 voor de lijst van uit te sluiten medicatie. Deze omvatten neuroleptica, hypnotica, sedativa, antidepressiva, anxiolytica, anticonvulsantia, psychostimulerende medicatie, barbituraten en opioïden
10. Klinisch significante leveraandoening of een verhoging in ofwel bilirubine of aspartaat aminotransferase (ASAT) of alanine aminotransferase (ALAT) waarde > 3 maal de bovenlimiet van de normaal waarde (ULN).
11. Klinisch significante nieraandoening of creatinineklaring niveau < 60ml/min (bepaald met behulp van de Cockcroft Gault methode).
12. Elke andere klinisch significante aandoening (bv. cardiale dysfunctie, actief neoplasme, ongecorrigeerde hypothyroidie of hyperthyroidie) of afwijkingen in de laboratoriumuitslagen.
13. Niet positief reageren op dopaminerge middelen, gabapentine of pregabaline in behandeling met RLS volgens de anamnese.
14. Bekende overgevoeligheid voor een van de componenten van de studiemedicatie of vergelijkbare middelen.
15. Serum ferritine onder 15µg/L.
16. Arbeidsuren die normaal dag- en nachtritme onderbreken zoals nachtdiensten of ploegendiensten.
17. Zelfmoordneigingen (levenslang) volgens de anamnese en evaluatie mbv C-SSRS. Indien de patiënt *ja* antwoordt op een van de vragen van de C-SSRS en toch wordt toegestaan dat de patiënt deelneemt aan de studie, dan dient de onderzoeker een risico-analyseverslag te maken
18. Zwangere of borstvoeding gevende vrouwen, of vrouwen met een kinderwens die niet operatief steriel zijn, 2 jaar postmenopauzaal zijn hebben, of die niet 2 methodes van

medisch acceptabele anticonceptie gebruiken.

19. Deelname aan een andere studie met studie medicatie of gebruik van studie medicatie in de 30 dagen voorafgaande aan de Screening visite.

20. Huidige misbruik van alcohol of drugs of geschiedenis van chronisch misbruik van alcohol of drugs in de afgelopen 12 maanden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-01-2010
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Pramipexol
Generieke naam:	Sifrol
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Pregabaline
Generieke naam:	Lyrica
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-07-2009

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-09-2009

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-10-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-03-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2008-005889-32-NL

NL28102.003.09