

Een gerandomiseerd, gecontroleerd langetermijnveiligheidsonderzoek waarin het effect van herhaalde applicaties van QUTENZA* plus gebruikelijke zorg versus alleen gebruikelijke zorg bij proefpersonen met pijnlijke diabetische perifere neuropathie wordt geëvalueerd

Gepubliceerd: 02-08-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Primaire doelstelling: Het beoordelen van de veiligheid van herhaalde applicaties van Qutenza toegediend over een periode van 12 maanden bij personen met PDPN. Secundaire doelstellingen: Het beoordelen van de werkzaamheid van herhaalde applicaties van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39911

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PACE

Aandoening

- Diabetescomplicaties
- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
- Perifere neuropathieën

Synoniemen aandoening

1 - Een gerandomiseerd, gecontroleerd langetermijnveiligheidsonderzoek waarin het ef ... 7-06-2025

Pijnlijke diabetische perifere neuropathie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astellas Pharma

Overige ondersteuning: Astellas Pharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gerandomiseerd, herhaalde applicaties van QUTENZA[®], Pijnlijke diabetische perifere neuropathie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het beoordelen van de veiligheid van herhaalde applicaties van Qutenza toegediend over een periode van 12 maanden bij personen met PDPN.

Secundaire uitkomstmaten

Het beoordelen van de werkzaamheid van herhaalde applicaties van Qutenza toegediend over een periode van 12 maanden bij personen met PDPN

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Achtergrond (p27 van het protocol)

Neuropathie is een van de meest voorkomende langdurige complicaties van diabetes mellitus (DM) en een succesvolle behandeling biedt een uitdagende taak. Ongeveer 60% van diabetische patiënten hebben enige vorm van perifere neuropathie, met de hoogste prevalentie onder de mensen die de ziekte hebben sinds langere tijd. Diabetische neuropathie komt relatief vaker voor bij oudere patiënten en patiënten met sub-optimale glycemische controle [Spruce et al., 2002]. Ongeveer 20% - 24% van de patiënten ervaren het begin van de sluipende pijn (of dysesthesias) en presenteren met een verschillende mate van gevoelloosheid, tintelingen, brandende pijn, verlies van gewaarwordingen of vreemde sensaties (paresthesieën), en verlies van evenwicht of coördinatie. Van de 60% van diabetische patiënten die neuropathie ontwikkelen, hebben er

ongeveer 30% -40% geen symptomen. Pijnlijke diabetische perifere neuropathie (PDPN) is het gevolg van schade aan de sensorische zenuwen als gevolg van metabool antwoord van hoge niveaus van circulerende glucose en glucose metabolieten, alsmede onvoldoende oxygenatie van de perifere gebieden als gevolg van neuro-vasculaire schade. Zodra de sensorische zenuwen worden aangetast, is er een geleidelijk verlies van cutane bezenuwing [Kennedy et al., 1996]. De overlevende cutane nociceptoren zorgen voor een constante afferente barrage, die althans ten dele, het pijnsyndroom stuurt [Michaelis, 2002]. Pogingen om PDPN behandelen, kunnen worden onderverdeeld in degene die gericht zijn op wijziging van het onderliggende ziekteproces en die gericht op symptoombestrijding [Backonja, 1998]. Het beheer berust vooral op de farmacologische behandeling van openlijke symptomen, namelijk ernstige pijn [Spruce et al., 2002]. Er bestaat geen consensus over de optimale behandeling van neuropathische pijn en dus is de behandeling van neuropathische pijn grotendeels empirisch en divers, vooral gebaseerd op antidepressiva (duloxetine, tricyclische antidepressiva, MAO-remmers), anti-epileptica (gabapentine, carbamazepine, fenytoïne, lamotrigine, topiramaat, pregabaline), en narcotische analgetica (tramadol, codeïne, oxycodon, methadon) [Koltzenburg, 1999]. De enige momenteel door de European Medicines Agency (EMA) en Food and Drug Administration (FDA) goedgekeurde geneesmiddelen voor de behandeling van PDPN zijn Lyrica ® (pregabaline) [Pfizer, Inc; NY, NY] en Cymbalta ® (duloxetine hydrochloride) [Eli Lilly and Company, Inc, Indianapolis, IN]. Andere pogingen tot farmacologische therapieën omvatten N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-antagonisten (dextromethorfan) en anti-aritmica (lidocaïne, mexiletine), terwijl niet farmacologische benaderingen zenuwstimulatietherapieën (transcutane elektrische zenuwstimulatie [TENS], Percutane elektrische zenuwstimulatie [PENS], elektrische ruggenmergstimulatie, acupunctuur) en invasieve therapieën (zenuwblokkade, ablatieve chirurgie) inhouden [Spruce et al., 2002].

Echter, het gebruik van veel van deze behandelingen is vaak beperkt door een slechte verdraagbaarheid, de noodzaak van titratie, geneesmiddel-geneesmiddel interacties en de toediening van meerdere doses per dag of de invasieve aard van de procedure. Daarnaast blijven veel patiënten een aanzienlijke pijn ervaren tijdens deze behandelingen [Baron et al., 2006; Sindrup et al., 1999]. Er wordt aangenomen dat overdreven activiteit van capsaicin-gevoelige zenuwvezels betrokken is bij de bemiddeling van de pijn van perifere neuropathieën. Capsaïcine, of 6-nonenamide, N-[(4-hydroxy-3-methoxyfenyl) methyl]-8-methyl, (6E), het prikkelende ingrediënt in chillipepers, is een zeer selectieve activerende ligand van transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1), wat een ligand-gated niet-selectieve kationkanaal is, sterk vertegenwoordigd in kleine diameter primaire afferente neuronen (C-vezels en Aδ-vezels), met name die zenuwvezels die gespecialiseerd zijn in het opsporen van pijnlijke of schadelijke sensaties [Caterina et al., 1997; Szallasi et al., 1999; Tominaga et al., 1998]. Activatie van deze receptor door capsaïcine resulteert in een branderig gevoel, hyperalgesie, allodynie, en erytheem. Het erytheem geproduceerd door capsaïcine is afkomstig van het vrijkomen van vasoactieve neuropeptiden van kleine diameter sensorische axonen. Dit

verschijnsel wordt "neurogene ontsteking" genoemd [Szallasi et al., 1999]. Na langdurige blootstelling aan capsaïcine, worden de kleine diameter sensorische axonen minder gevoelig voor een verscheidenheid aan stimuli, inclusief capsaïcine zelf of thermische prikkels, wat resulteert in een verminderde pijnrespons [Caterina et al., 1997]. Deze latere effecten van capsaïcine worden vaak aangeduid als "defunctionalisatie" en dienen als onderbouwing voor de realisatie van capsaïcine-formuleringen voor de behandeling van neuropathische pijnsyndromen. Toepassing van een lage concentratie capsaïcine crèmes (0,025% en 0,075%) hebben werkzaamheid bij de behandeling van PDPN aangetoond [Tandan et al., 1992; Mason et al., 2004] maar deze lage concentratie capsaïcine crèmes hebben aanhoudende, meerdere dagelijkse applicaties nodig en zijn gerelateerd aan herhaalde branderige sensaties op de toedieningsplaats en het risico van besmetting van kwetsbare gebieden, die kunnen leiden tot een slechte therapietrouw. Qutenza is een hoge concentratie capsaïcine huidpatch (capsaïcine, 8% w/w) ontwikkeld om snel een therapeutische dosis van capsaïcine te leveren in de huid. Langdurige pijnvermindering volgend op Qutenza applicatie werd waargenomen bij patiënten met postherpetische neuralgie (PHN) en pijnlijke HIV-AN in fase II en III studies [Backonja et al., 2008; Simpson et al., 2008]. De handelsvergunning werd verleend in de EU voor 'de behandeling van perifere neuropathische pijn bij niet-diabetische volwassenen, hetzij alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen voor pijn'.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Het beoordelen van de veiligheid van herhaalde applicaties van Qutenza toegediend over een periode van 12 maanden bij personen met PDPN.

Secundaire doelstellingen:

Het beoordelen van de werkzaamheid van herhaalde applicaties van Qutenza toegediend over een periode van 12 maanden bij personen met PDPN

Onderzoeksopzet

Multicenter, gerandomiseerd (3 groepen), open-label, Fase 3 onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

3 behandelingsarmen: 1) Actieve arm: QUTENZA patch (30 minuten) plus standaardbehandeling 2) Actieve arm: QUTENZA patch (60 minuten) plus standaardbehandeling 3) Controle arm: enkel standaardbehandeling

Inschatting van belasting en risico

Capsaïcine Risico's: Als gevolg van de defunctionalisatie van epidermale en dermale nociceptoren, kan een vermindering van het vermogen om warmtestimuli in de behandelde delen van de huid te detecteren worden verwacht. Gebaseerd op

eerdere ervaringen met capsaïcine applicatie op de huid, is aantasting van de sensorische functies naar verwachting subtiel, beperkt tot warmte of warmte-detectie, en van voorbijgaande aard. In feite, werden tijdelijke, kleine veranderingen in de warmte-detectie (1°C tot 2°C) ontdekt op de Qutenza toedieningssite in gezonde vrijwilligers studies, hoewel er geen dergelijke wijzigingen zijn opgemerkt tijdens de klinische studies bij patiënten met PNP. Voorbijgaande lokale erytheem wordt verwacht van de capsaïcine behandelingprocedure. Mild en in sommige gevallen, matige tot ernstige behandelingsgepaard ongemak waaronder warmte, stekend, branderig gevoel of pijn wordt verwacht op de behandelingsplaatsen. Behandelingsgepaard ongemak of pijn verdwijnt meestal na verwijdering van de pleister en zal naar verwachting overgaan aan het einde van de dag van de behandeling. Sommige patiënten kunnen ernstige pijn ervaren tijdens het aanbrengen van de patch, die begint te verminderen na verwijdering van de patch. Toevallig contact van andere huid en in het bijzonder slijmvliezen met capsaïcine kan ook leiden tot dergelijke symptomen. Aërosolvorming van capsaïcine, (bijvoorbeeld tijdens het verwijderen van de pleisters) kan hoesten veroorzaken. AEs die in klinisch onderzoek met Qutenza gemeld werden als mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd zijn kneuzing, branderig gevoel, dermatitis, verkleuring, droogheid, erytheem, ontvelling, hyperesthesie, oedeem, pijn, pukkels, paresthesie, pruritus, reactie, zwelling, urticaria, blaasjes, vermoeidheid, perifeer oedeem, pijn niet anders omschreven (NOS), en verergerde pijn. Het grootste deel van de gerelateerde bijwerkingen hierboven vermeld, waren van lichte tot matige intensiteit en waren opgelost binnen een week na hun ontstaan.

De reinigingsgel voor Qutenza bevat butylhydroxyanisol, wat kan leiden tot lokale huidreacties (bijv. contactdermatitis) of irritatie van de ogen en slijmvliezen.

Als gevolg van behandelinggerelateerde pijnverhogingen, kan tijdelijke toename van de bloeddruk voorkomen (gemiddeld <8,0 mmHg) tijdens en kort na de Qutenza behandeling. De bloeddruk moet worden gecontroleerd tijdens de behandelingsprocedure. Patiënten met verhoogde pijn zullen worden voorzien van ondersteunende behandeling, zoals lokale koeling of orale analgetica (dat wil zeggen, kortwerkende opioïden). Voor patiënten met onstabiele of slecht gecontroleerde hypertensie of een recente voorgeschiedenis van cardiovasculaire gebeurtenissen, dient het risico van cardiovasculaire reacties als gevolg van de mogelijke stress van de procedure voorafgaand worden beschouwd voor de start van Qutenza behandeling. Inclusie van patiënten met cardiovasculaire risicofactoren in de huidige studie zal worden overgelaten aan de beslissing van de onderzoeker.

Opioïd-gebaseerde orale pijnstillers, zoals oxycodon hydrochloride orale oplossing 1 mg / ml concentratie of hydrocodone / paracetamol tabletten, geven de volgende risico's: flauwtegevoel, duizeligheid, sedatie, misselijkheid, braken, constipatie, hoofdpijn, respiratoire depressie, pruritus, huiduitslag, euforie en dysforie. Flauwtegevoel, duizeligheid, sedatie, misselijkheid en

braken kunnen meer prominent voorkomen in ambulante dan niet-ambulante patiënten en sommige van deze bijwerkingen kunnen worden verminderd als de patiënt gaat liggen.

Topische anesthetica (bijv. lidocaïne) geven de volgende risico's: huidirritatie, roodheid, jeuk, huiduitslag, erytheem, oedeem en abnormaal gevoel op de plaats van de behandeling. Minder vaak voorkomende bijwerkingen zijn wazig zien, duizeligheid, sufheid, ademhalingsproblemen, beven, pijn op de borst, onregelmatige hartslag en allergische of anafylactische reacties (gekenmerkt door urticaria, angio-oedeem, bronchospasmen en shock). Mocht een van deze minder vaak voorkomende bijwerkingen ontwikkelen, moet hieraan onmiddellijk de nodige medische aandacht worden besteed. De EMLA plaatselijke verdoving bevat lidocaïne en prilocain. Contact van EMLA met de ogen kan irritatie van de ogen en mogelijk abrasie veroorzaken. EMLA mag niet worden gebruikt bij patiënten met glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie of aangeboren of idiopathische methemoglobinemie aangezien ze zijn meer vatbaar zijn voor medicatie-geïnduceerde methemoglobinemie. Voorzichtigheid is eveneens geboden bij patiënten met bloedarmoede.

Contactpersonen

Publiek

Astellas Pharma

Sylviusweg 62
Leiden 2333 BE
NL

Wetenschappelijk

Astellas Pharma

Sylviusweg 62
Leiden 2333 BE
NL

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. Onafhankelijke ethische commissie (IEC)-goedgekeurde schriftelijke informed consent en de persoonlijke levenssfeertaal volgens nationale regelgeving, moet worden verkregen van de patiënt of de wettelijk gemachtigde vertegenwoordiger voorafgaand aan de studie-gerelateerde procedures (inclusief stopzetten van verboden medicatie, indien van toepassing).
2. Mannelijk of vrouwelijk ≥ 18 jaar.
3. Diagnose van pijnlijke, distale, symmetrische, sensorimotorische polyneuropathie als gevolg van diabetes, tenminste 1 jaar voor de screeningsvisite.
4. De diagnose van PDPN bevestigd door een score van ten minste 3 op de Michigan Neuropathie Screening Instrument (MNSI).
5. Ten minste één medisch rapport van geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c) van $<9\%$ op 3-6 maanden voor het screeningsbezoek en een HbA1c van $<9\%$ op het screeningsbezoeken. Een patiënt die een HbA1c van $> 9\%$ bij het screeningsbezoek heeft, voor wie de pre-screening waarde $<9\%$ was, kan een meer intensieve periode van diabetesbehandeling ondergaan gedurende 3 maanden en opnieuw worden gescreend. Bij de re-screening, kan de patiënt geïnccludeerd worden, indien het HbA1c $<9\%$ is of als de onderzoeker verklaart dat diabetes mellitus (DM) is correct geoptimaliseerd is voor de patiënt.
6. Stabiele glycemische controle gedurende minstens 6 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek, i.e. op antidiabetes-medicatie (inclusief insuline en/of orale hypoglycemische middelen [OHA]).
7. Gemiddelde Numerieke Pain Rating Scale (NPRS) score over de laatste 24 uur van ≥ 4 op screening en de baseline visite.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Primaire pijn geassocieerd met PDPN in de enkels of erboven
2. Pijn die niet duidelijk kon worden onderscheiden van, of omstandigheden die kunnen interfereren met de beoordeling van PDPN, zoals fasciitis plantaris, hielspoor,

scheenbeenneuropathie, Morton's neuroom, eeltknobbels, metatarsalgie, artritis in de voeten, perifere vasculaire aandoeningen (ischemische pijn), neurologische aandoeningen niet gerelateerd aan diabetische neuropathie (bijv. fantoompijn van amputatie); huidaandoening in het gebied van de neuropathie die het gevoel kan veranderen (bijv. plantar ulcus)

3. Significante pijn (matige of hoger) van een andere etiologie dan PDPN (bijvoorbeeld compressie-gerelateerde neuropathieën [bijv., spinale stenose, fibromyalgie of artritis]), die kunnen interfereren met het beoordelen van PDPN-gerelateerde pijn
4. De huidige of vorige voetulcus zoals bepaald door medische voorgeschiedenis en medisch onderzoek
5. Eventuele amputatie van een onderste extremiteit
6. Ernstige nierziekte zoals gedefinieerd door een creatinineklaring van <30 ml / min berekend volgens de Cockcroft-Gault-formule
7. Klinisch significante hart-en vaatziekten binnen de 6 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek gedefinieerd als cerebrovasculair accident, een onstabiele of slecht gecontroleerde hypertensie, transient ischaemic attack, myocardinfarct, instabiele angina pectoris, huidige aritmie, hart-operatie zoals coronaire bypassoperatie, percutane coronaire angioplastiek / stent plaatsing, of valvulaire hartziekten
8. Significante perifere vasculaire aandoeningen (claudicatio intermittens of het ontbreken van pulsaties van ofwel de dorsalis pedis of arteria tibialis posterior, of enkel-arm systolische bloeddruk index van $<0,80$)
9. Klinisch significante voetafwijkingen, zoals hallux rigidus, hallux valgus, of stijve teen zoals vastgesteld door lichamelijk onderzoek zoals beoordeeld door de onderzoeker
10. Klinisch significante lopende, ongecontroleerde of onbehandelde afwijkingen in de hart-, nier-, lever-of longfunctie die ofwel kunnen interfereren met de mogelijkheid om de studie of de evaluatie van de bijwerkingen te voltooien
11. Elke actieve tekenen van een ontsteking van de huid rond onychomycose sites zoals pijn, roodheid, zwelling of weglekken
12. De patiënt is niet bereid om een goede voetverzorgingsmethoden toe te passen
13. Klinisch significante abnormale ECG bij de screening
14. Een verminderde glucosetolerantie (IGT) alleen, zonder DM
15. Body mass index (BMI) van ≥ 40 kg/m²
16. Diagnose van een slecht gecontroleerde majeure psychiatrische stoornis
17. Bewijs van cognitieve stoornissen waaronder dementie die kunnen interfereren met het vermogen van de patiënt om pijnevaluaties in te vullen, waarbij het nodig is dat de patiënt zich het gemiddelde pijn-niveau van de afgelopen 24 uur herinnert.
18. Actief substantiemisbruik of voorgeschiedenis van chronische substantiemisbruik binnen 1 jaar voorafgaand aan het screeningsbezoek of een eerdere chronische substantiemisbruik (met inbegrip van alcoholisme) die waarschijnlijk weer tijdens de onderzoeksperiode zal voorvallen zoals beoordeeld door de onderzoeker
19. Deelname aan een andere klinische studie voor een experimenteel geneesmiddel binnen 30 dagen voorafgaand aan het screeningsbezoek
20. Eerdere behandeling met Qutenza
21. Vrouwelijke proefpersonen van vruchtbare leeftijd moeten een negatieve serum- of urinezwangerschapstest hebben bij inclusie en moeten instemmen met zeer effectieve anticonceptie tijdens de studie. Een zeer effectieve methode van anticonceptie wordt gedefinieerd als degene die resulteren in een laag misluktingspercentage (CPMP/ICH/286/95

- gewijzigd) van minder dan 1% per jaar bij consequent en correct gebruikt, zoals implantaten, injecteerbare middelen, gecombineerde orale contraceptiva, een aantal intra-uteriene apparaten (IUD), seksuele onthouding of een partner die een vasectomie ondergaan heeft.
22. Overgevoeligheid voor capsäcine (dat wil zeggen, chillipepers of over-the-counter [OTC] capsäcine producten), Qutenza hulpstoffen, EMLA ingrediënten of bindmiddelen
23. Het gebruik van een dermale pijnstillert, zoals niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen, menthol, methylsalicylaat, lokale anesthetica, steroïden of capsäcine producten op de pijnlijke gebieden binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste pleister aanbrenging op het baseline bezoek
24. Het gebruik van orale of transdermale opioïden met meer dan een totale dagelijkse dosis van morfine van 80 mg / dag, of gelijkwaardig, of parenterale opioïden, ongeacht de dosis, binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste pleister aanbrenging op het baseline bezoek
25. Ontbreken van een effectieve pijnmedicatiestrategie voor de patiënt, zoals de onmogelijkheid om opioïde pijnstillers te gebruiken tijdens de studie behandeling, of een hoge tolerantie voor opioïden die de mogelijkheid om het behandeling-geassocieerde ongemak met oxycodon of een andere pijnstillert te verlichten uitsluit, zoals beoordeeld door de onderzoeker
26. Delen van de huid te worden behandeld met Qutenza tonen veranderingen zoals korstvorming of zweren.
27. Actieve maligniteit of een voorgeschiedenis van maligniteit in de afgelopen vijf jaar voorafgaand aan het screeningsbezoek (een geschiedenis van plaveiselcelcarcinoom of een basaalcelcarcinoom die de te behandelen zone niet inhoudt, is toegestaan)
28. Geplande electieve chirurgie tijdens het onderzoek
29. Patiënt, die naar het oordeel van de onderzoeker, de studie waarschijnlijk niet zal voltooien, om welke reden ook
30. Patiënt is een werknemer van de Astellas Groep, derden in verband met de studie of de klinische studie team.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 19-06-2012
Aantal proefpersonen: 20
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: QUTENZA
Generieke naam: capsaicine huidpatch
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-08-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-04-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-07-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-04-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2009-016458-42-NL
CCMO	NL37292.041.11