

# Gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo gecontroleerd, superioriteits, fase 2 onderzoek om de farmacokinetiek, de werkzaamheid en de veiligheid van gabapentine drank als aanvulling op behandeling met morfine bij kinderen van 3 maanden tot 18 jaar met ernstige chronische neuropathische pijn of pijn met een gemengde oorsprong

Gepubliceerd: 07-06-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Het primaire onderzoeksdoel is het onderzoeken van de effectiviteit van gabapentine als aanvullende behandeling bij morfine voor de behandeling van ernstige chronische neuropathische pijn of pijn van gemengde oorsprong bij kinderen van 3 mnd-18 jaar...

|                             |                                |
|-----------------------------|--------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                |
| <b>Status</b>               | Werving nog niet gestart       |
| <b>Type aandoening</b>      | Neurologische aandoeningen NEG |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek          |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON45684

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

GABA 2

### Aandoening

- Neurologische aandoeningen NEG

**Synoniemen aandoening**

Neuropathische pijn, zenuw pijn

**Betreft onderzoek met**

Mensen

**Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** Pharm SRL

**Overige ondersteuning:** FP7 EU grant 602962 (GAPP)

**Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** Gabapentine, Kindergeneeskunde, Neuropathische pijn

**Uitkomstmaten****Primaire uitkomstmaten**

Gemiddelde pijnscore aan het eind van de behandelperiode (met een gemiddeld aantal metingen van 2 per dag gedurende 3 dagen voorafgaand aan de EOS visit), gemeten met pijn meetinstrumenten die geschikt zijn voor de leeftijd van het kind (FLACC, FPS-R, NRS-11)

**Secundaire uitkomstmaten**

a) Percentage responders op behandeling, gedefinieerd als proefpersonen met een reductie in pijnscore van 30% ten opzichte van de baseline score (FLACC, FPS-R, NRS-11). b) Gemiddelde dagelijkse pijn score tijdens optimalisatie fase, gemeten met pijn meetinstrumenten die geschikt zijn voor de leeftijd van het kind (FLACC, FPS-R, NRS-11) c) Observationele pijn meting mbv NRS-11 door ouders en onderzoeker bij elke visite d) Eigen observatie van pijn door kinderen > 8 jaar mbv FPS-R bij elke visite e) Aantal episodes van doorbraak pijn (pijnscore > 4/10 of gebruik van rescue medicatie) tijdens de behandel periode f) Aantal keer dat rescue medicatie is gebruikt tijdens de

behandelperiode. g) Aantal pijnvrije dagen (pijnscore < 4/10 zonder gebruik van rescue medicatie) tijdens de behandelperiode h) Aantal uitvallers als gevolg van ontbreken van effectiviteit i) Totaal cumulatieve dosis rescue medicatie, genormaliseerd voor gewicht j) Kwaliteit van leven, fysiek, emotioneel, sociaal en functioneren op school en kwaliteit van slaap op de PedSQL door ouders en patient bij randomisatie en EOS) k) Acceptatie van behandeling bij EOS (Five-Point Facial Hedonic scale) l) Algemene tevredenheid met behandeling dm v NRS-11 door ouders en patient bij EOS m) Clinical Global Impression of Change (CGI-S, CGI-I; door de onderzoeker) bij randomisatie (V2) voor de CGI-S en bij V6 en EOS visit (V10) voor CGI-I. n) Patient/ouders Global Impression of Change (PGIC; door de ouders/patient) bij V6 en bij EOS visit (V10). o) Primaire (CL/F, Vd/F, Ka) en secundaire (AUC, Cmax, Tmax, Css and Cmin) farmacokinetische parameters voor gabapentin en tramadol. p) Systemische blootstelling aan onderzoeksprodukt tijdens de onderhoudsperiode als vastgesteld door de voorspelde steady-state concentraties q) Incidentie van Adverse Events bij alle visites. r) Percentage van proefpersonen dat stopt met de studiebehandeling als gevolg van 'treatment-emergent adverse events'. s) Aggressief gedrag in kinderen van >6 jaar en ouder mbv the Retrospective-Modified Overt Aggression Scale (R-MOAS) op V2, V6 en EOS visit (V10). t) Suicidale ideatie/gedrag in kinderen > 6 jaar en ouder mbv Columbia - Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) scores voor IMP (screening V1), V6 en bij EOS visit (V10). u) Inschatting van blinding door onderzoeker, ouders en patient (indien mogelijk) bij V10. Exploratoratieve eindpunten v) Metabolomic profile bij screening (V1) en bij EOS visit (V10), in responders and

non-responders. w) PK or PD uitkomsten gebaseerd op genetische variatie.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Gabapentine wordt succesvol toegepast bij de behandeling van volwassenen met neuropathische pijn. Bij kinderen is de toepassing van gabapentine off-label. Gabapentine wordt desondanks veelvuldig bij kinderen gebruikt om neuropathische pijn te behandelen. De toepassing van gabapentine bij kinderen kent 2 hindernissen: 1. Er bestaat geen geschikte toedieningsvorm voor (jongere) kinderen. 2. Het gabapentine PK profiel laat een significante variabiliteit zien bij kinderen jonger dan 4 jaar, wat leidt tot variabele plasma concentraties. Het doseerregime voor jongere kinderen dient daarom vastgesteld te worden.

### Doel van het onderzoek

Het primaire onderzoeksdoel is het onderzoeken van de effectiviteit van gabapentine als aanvullende behandeling bij morfine voor de behandeling van ernstige chronische neuropathische pijn of pijn van gemengde oorsprong bij kinderen van 3 mnd-18 jaar. Secundaire doelen 1. Het onderzoeken van het effect van gabapentine als aanvulling op morfine op de kwaliteit van leven (fysiek, emotioneel, social en functioneren op school) en algemene tevredenheid met de behandeling 2. Het onderzoeken van de veiligheid van gabapentine als aanvulling op morfine bij toepassing bij kinderen van 3 mnd-18 jaar met neuropathische pijn of pijn van gemengde oorsprong. 3. Het karakteriseren van de populatie PK-PD relatie van vloeibare gabapentine en het bevestigen van de pediatrische dosering. Aanvullende exploratieve onderzoeksdoelen zijn: 4. Het beschrijven van het metabolomics profile na behandeling met gabapentine en/of tramadol. 5. Het verkennen van het genetische polymorfisme en de invloed daarvan op PK en PD 6. Het onderzoeken van het populatie farmacokinetiek van tramadol en indien mogelijk de PK-PD relatie in de pediatrische populatie.

### Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo gecontroleerd, superioriteits, fase 2 onderzoek om de farmacokinetiek, de werkzaamheid en de veiligheid van gabapentine drank als aanvulling op behandeling met morfine bij kinderen van 3 maanden tot 18 jaar met ernstige chronische neuropathische pijn of pijn met een gemengde oorsprong

### Onderzoeksproduct en/of interventie

IMP test: Gabapentin stroop voor orale toediening IMP comparator: Placebo stroop voor orale toediening

## **Inschatting van belasting en risico**

Belasting en risico zijn gerelateerd aan:

1. Tijdens de wash-out periode en voorafgaand aan de start van de studiemedicatie kan het kind een periode van heftigere pijn ervaren als gevolg van het stoppen van de pijnmedicatie die zij tot dan toe gebruikten. Daar tegenover staat dat het kind, ondanks de behandeling van de pijn nog steeds ernstige pijn ervaart. Daarom menen wij dat een kortdurende verergering van de pijn gerechtvaardigd is: immers de huidige behandeling is onvoldoende in staat om de pijn te verlichten tot een acceptabele pijnscore. Kinderen die onder huidige behandeling een goede verlichting van de pijn ervaren (pijnscore lager dan 7) komen niet in aanmerking voor deelname aan deze studie)
2. Er bestaat het risico dat ook met de studiemedicatie de pijn onvoldoende verlicht kan worden of dat er bijwerkingen optreden, ondanks het langzaam ophogen van de studiemedicatie dat normaal gesproken het optreden van bijwerkingen voorkomt. De belasting bestaat ook uit een aantal ziekenhuisbezoeken, telefonische consulten en het invullen van pijnscores en vragenlijsten. de bloedafnames kunnen ook een belasting voor het kind vormen.
3. Het voordeel van deelnemen aan de studie bestaat uit het feit dat de behandeling de pijn verminderd en dat we meer inzicht krijgen in hoe we kinderen met neuropathische pijn beter kunnen behandelen (voordeel voor de groep).

Alles in beschouwing nemend, in het bijzonder de impact die ongecontroleerde pijn kan hebben op het dagelijks leven van het kind (schoolverzuim, verminderde kwaliteit van leven, verminderde lichamelijke beweging, depressie, angst en sociale isolatie) zijn wij van mening dat het voordeel voor zowel de individuele patienten in de studie als ook toekomstige patienten (verwachte pijnreductie) opweegt tegen de risico's en belasting van de studie met een korte periode van verergering van de pijn, het risico op bijwerkingen (waarbij de dosering verlaagd wordt wanneer de bijwerkingen niet verdragen worden) en bezoeken, invullen van vragenlijsten en bloedafnames.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Pharm SRL

Via Einstein-Loc Cascina Codazza 2  
Lodi 26900  
IT

## Wetenschappelijk

Pharm SRL

Via Einstein-Loc Cascina Codazza 2  
Lodi 26900  
IT

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)  
Adolescenten (16-17 jaar)  
Kinderen (2-11 jaar)

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. 3 maanden - < 18 jaar
2. Informed consent
3. Bevestigde diagnose chronische neuropatische of mixed pijn
4. Ernstige pijn gedefinieerd als een gemiddelde pijnscore van minimaal 7 op een 1-10 schaal
5. Stabiele onderliggende ziekte en behandeling
6. Voor patiënten met chemotherapie geïnduceerde neuropatische pijn: in remissie of onderhoudsbehandeling.

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

1. Pijn die al langer dan 5 jaar bestaat

2. Huidig gebruik van gabapentine
3. Huidig gebruik van sterke opiaten
4. Onvoldoende respons op behandeling met gabapentine of sterke opiaten in voorgeschiedenis
5. Epilepsie met uitzondering van koortstuipen
6. Sickle cell ziekte
7. Significant beperkte verstandelijke vermogens
8. Huidige co-morbide psychiatrische diagnose die van invloed is op pijn diagnose en pijnmetingen
9. Suicidale gedachten of gedrag in de voorgeschiedenis of nu
10. Co-medicatie (protocol section 5.6.3.1)
11. Noodzaak voor behandeling met corticosteroiden (oraal of infiltratie) voor de behandeling van pijn veroorzaakt door compression van zenuwbanen
12. BMI naar leeftijd en geslachte < 5th percentiel or > 95th percentiel
13. GFR:< 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (Schwarz formule)
14. Leverinsufficiëntie: ASAT en ALAT meer dan 3 maal de bovengrens van de leeftijdspecifieke normaalwaarden
15. Allergie of intolerantie voor gabapentine of enig bestanddeel van deze middelen
16. klinisch relevante afwijkingen op ECG
17. Deelname in andere interventie studie
18. Geplande operatie binnen 3 maanden na studiestart
19. Zwangerschap of borstvoeding
20. Eerdere screenfailures
21. Patienten met fructose intolerantie, diabetes, glucose-galactose malabsorptie of lactosase-isomaltase deficiëntie

## Onderzoeksopzet

### Opzet

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

### Deelname

|           |                          |
|-----------|--------------------------|
| Nederland |                          |
| Status:   | Werving nog niet gestart |

(Verwachte) startdatum: 01-06-2017  
Aantal proefpersonen: 6  
Type: Verwachte startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Neurontin  
Generieke naam: Gabapentine  
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering  
Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Oramorph  
Generieke naam: Morfine  
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering  
Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Placebo gabapentine  
Generieke naam: Placebo gabapentine

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 07-06-2017  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 20-10-2017  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

## 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  | EUCTR2014-004897-40-NL |
| CCMO     | NL61386.078.17         |