

Gerandomiseerd, dubbel-blind, dubbel dummy, actief gecontroleerd, non inferiority, fase III onderzoek om de farmacokinetiek, de werkzaamheid en de veiligheid van gabapentine drank te vergelijken met tramadol bij kinderen van 3 maanden tot 18 jaar met matige tot ernstige chronische neuropathische pijn of pijn met een gemengde oorsprong

Gepubliceerd: 02-05-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Het primaire onderzoeksdoel is het onderzoeken van de effectiviteit van gabapentine in vergelijking met tramadol voor de behandeling van matige tot ernstige chronische neuropathische pijn of pijn van gemengde oorsprong bij kinderen van 3 mnd-18 jaar...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Neurologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45930

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GABA 1

Aandoening

- Neurologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Neuropatische 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 dmv 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 onderzoeksproduct 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 in vergelijking met tramadol voor de behandeling van matige tot 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 en tramadol 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 en tramadol 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 exploitatieve 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, dubbel dummy, actief gecontroleerd, non inferiority, fase III onderzoek om de farmacokinetiek, de werkzaamheid en de veiligheid van gabapentine drank te vergelijken met tramadol bij kinderen van 3 maanden tot 18 jaar met matige tot ernstige chronische neuropathische pijn of pijn met een gemengde oorsprong

Onderzoeksproduct en/of interventie

IMP test: Gabapentin stroop voor orale toediening 75 mg/ml IMP comparator: Tramadol druppels voor orale toediening 100 mg/ml

Inschatting van belasting en risico

Ongecontroleerde pijn kan een aanzienlijke impact hebben op het dagelijks leven van een kind en leiden tot schoolverzuim, verminderde kwaliteit van leven, verminderde lichamelijke beweging, depressie, angst en sociale isolatie. Gebrek aan tijdige behandeling kan leiden tot levenslange chronische pijn. Alle kinderen in de studie ontvangen pijnstillende medicatie en kunnen zodoende een betere controle van hun pijn ervaren. Het optreden en de ernst van bijwerkingen kan worden beperkt door te starten met een lage dosering en deze langzaam op te hogen. Hierin voorziet het protocol.

Tijdens de wash-out periode kan de pijn verergeren. Echter omdat met huidige behandeling geen of zeer onvoldoende pijnstilling wordt verkregen (i.e. de huidige behandeling is niet effectief) is het gerechtvaardigd om met de huidige pijnbehandeling te stoppen. Omdat de huidige behandeling onvoldoende effectief is, verwachten wij dat de verergering van de pijn beperkt is. Kinderen die onder huidige pijnbehandeling voldoende pijnstilling ervaren (gemeten door een pijnscore < 4) komen niet voor deelname aan de studie in aanmerking.

De risico's van een bloedafname zijn minimaal.

Contactpersonen

Publiek

Pharm SRL

Via Einstein Loc Cascina Codazza
Lodi 26900
IT

Wetenschappelijk

Pharm SRL

Via Einstein Loc Cascina Codazza
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. Informed consent
2. Leeftijd 3 maanden- 18 jaar
3. Bevestigde diagnose neuropathische of mixed pijn
4. Chronische pijn (duurt langer dan 3 mnd)
5. Tenminste matige pijn gedefinieerd als een score van minimaal 4 op een 1-10 pijnschaal
6. Stabiele onderliggende ziekte en behandeling
7. Oncologische patienten: klinische remissie of geen te verwachten veranderingen in behandelprotocol

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Pijn die al langer dan 5 jaar bestaat
2. Huidig gebruik van gabapentine of tramadol of gebruik in voorafgaande jaar voor de behandeling van neuropathische pijn.
3. Onvoldoende respons op behandeling met gabapentine of tramadol in voorgeschiedenis
4. Epilepsie met uitzondering van koortstuipen
5. Sickle cell ziekte
6. Significant beperkte verstandelijke vermogens
7. Huidige co-morbide psychiatrische diagnose die van invloed is op pijndiagnose en pijnmetingen
8. Suicidale gedachten of gedrag in de voorgeschiedenis
9. Co-medicatie (protocol paragraaf 6.6.2)
10. Noodzaak voor behandeling met corticosteroiden (oraal of infiltratie) voor de behandeling van pijn veroorzaakt door compression van zenuwbanen
11. BMI naar leeftijd en geslachte < 5th percentiel or > 95th percentiel
12. GFR:< 90 mL/min/1.73 m² (Schwarz formule)
13. Leverinsufficiëntie: ASAT en ALAT meer dan 3 maal de bovengrens van de leeftijdspecifieke normaalwaarden
14. Allergie of intolerantie voor gabapentine of tramadol of enig bestanddeel van deze middelen
15. klinisch relevante afwijkingen op ECG
16. Deelname in andere interventie studie
17. Geplande operatie binnen 3 maanden na studiestart
18. Zwangerschap of borstvoeding
19. Eerdere screenfailures

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-01-2017
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Neurontin
Generieke naam:	Gabapentine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Placebo Gabapentine
Generieke naam:	Placebo Gabapentine
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Placebo tramadol
Generieke naam:	Placebo tramadol
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tramal
Generieke naam:	Tramadol
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-05-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-07-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-06-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-11-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Afgewezen

Datum: 21-12-2017

Soort: Amendement

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	EUCTR2014-004851-30-NL
CCMO	NL55805.078.16