

Studie bestaande uit een 8 weken durend dubbelblind, placebogecontroleerd gedeelte ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van prucalopride bij pediatrische patiënten met functionele constipatie, van een leeftijd van * 6 maanden tot < 18 jaar, gevolgd door een 16 weken durend open-label gedeelte met een vergelijkend controlemiddel (PEG) voor het documenteren van de veiligheid en verdraagbaarheid tot 24 weken

Gepubliceerd: 25-02-2011 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

De primaire doelstelling is het evalueren van de werkzaamheid van prucalopride ten opzichte van placebo voor de behandeling van functionele constipatie bij een pediatrische populatie in de leeftijd van * 6 maanden tot < 18 jaar. Secundaire...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Maagdarmselstel motiliteit en defecatieaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36457

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Studie van prucalopride bij kinderen met constipatie

Aandoening

- Maagdarmsstelsel motiliteit en defecatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

constipatie, obstipatie, verstopping

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Movetis

Overige ondersteuning: Movetis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: constipatie bij kinderen, prucalopride, veiligheid, werkzaamheid

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

De werkzaamheid wordt geëvalueerd aan de hand van het aantal patiënten dat een respons vertoont in de groep met prucalopride ten opzichte van de groep met placebo.

Een patiënt wordt gedefinieerd als een patiënt die een respons vertoont

(responder) wanneer de gemiddelde spontane* defecatiefrequentie * 3 maal/week bedraagt EN het gemiddelde aantal episodes met fecale incontinentie per 2 weken

* 1 episode# bedraagt (zoals berekend in de periode van week 5 tot 8 van de dubbelblinde behandelingsfase).

*Een spontane stoelgang wordt gedefinieerd als een stoelgang die niet door een laxeermiddel is opgewekt, d.w.z. dat in de 24 uur vóór de stoelgang geen laxeermiddel mag zijn ingenomen en dat geen lavement mag zijn gebruikt.

#Met fecale incontinentie wordt alleen rekening gehouden bij kinderen wanneer ze zindelijk zijn.

Secundaire uitkomstmaten

Secondary endpoints following individual Rome III criteria:

* The proportion of subjects with an average spontaneous defecation frequency of ≥ 3 times/week

* Number of faecal incontinence episodes/week

* Weekly frequency of retentive posturing or excessive volitional stool retention

* Frequency of defecation pain (6-point scale; only in subjects of 3 years or older)

* Stool consistency/week (4-point scale for children wearing diapers or 7-point Bristol scale for children without diapers)

* Weekly number of large stools

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Prucalopride is ontwikkeld voor chronische constipatie bij volwassenen niet voldoende geholpen door behandeling met laxeermiddelen (goedgekeurde dosis 2 mg o.d.). Prucalopride kan ook van nut zijn bij pediatrische patiënten met functionele obstipatie. Echter, beperkte werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetische gegevens beschikbaar zijn in deze populatie.

De huidige studie in functionele constipatie bij pediatrische patiënten (n = 210) van 6 maanden tot 18 jaar oud bestaat uit een 8-weken durende, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde periode om de werkzaamheid, de veiligheid, en verdraagbaarheid en de farmacokinetiek van prucalopride te evalueren gevolgd door een 16-weken durende open-label, actieve comparator (PEG)-gecontroleerde periode om op lange termijn de veiligheid en verdraagbaarheid te evalueren. Dus de totale behandelingsduur is 24 weken. Het ontwerp is gebaseerd op een analyse van gepubliceerde gegevens over het effect van prokinetica en / of laxeermiddelen bij kinderen met constipatie, en is in lijn met het pediatrische onderzoeksplan van prucalopride zoals overeengekomen met het Pediatric Committee van de EMA.

Twee dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies van geneesmiddelen goedgekeurd voor de behandeling van functionele obstipatie bij kinderen (PEG) zijn gepubliceerd. Beide studies hadden een korte (2-weken) behandelingsduur en een kleine poplatie. De eerste studie (Nurko, 2008) onderzocht 3 dosissen van PEG versus placebo bij ongeveer 25 patiënten per behandelingsgroep. Respons werd gedefinieerd als het percentage patiënten met * 3 ontlastingen in de tweede week van de behandeling. Een placebo respons van ongeveer 40% werd aangetoond vs 70% na behandeling met PEG. In de cross-over studie van Thomson (2007) werden 51 kinderen opgenomen. Geen respons werden genoemd, maar een toename in de ontlasting versus placebo werd waargenomen na behandeling met PEG. Zowel de korte behandelingsduur en de kleine populatie maakte het moeilijk om een echt voordeel van de bestaande behandeling met laxeermiddelen ten opzichte van placebo te documenteren. Movetis verkiest daarom de opname van een placebo-arm ipv de opname van een controle-arm. Een behandeling langer dan 2 weken wordt noodzakelijk geacht, omdat constipatie een chronische terugkerende aandoening is. Patiënten zullen reddingsmedicatie mogen gebruiken.

Beperkte of geen farmacokinetische informatie over prucalopride is beschikbaar in de verschillende leeftijdsgroepen die worden bestudeerd. Daarom zal deze studie zal ook de farmacokinetiek van prucalopride documenteren.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is het evalueren van de werkzaamheid van prucalopride ten opzichte van placebo voor de behandeling van functionele constipatie bij een pediatrische populatie in de leeftijd van * 6 maanden tot < 18 jaar.

Secundaire doelstellingen zijn:

1. Onderzoek van de individuele symptomen, gedefinieerd door de Rome III-criteria: frequentie van stoelgang, fecale incontinentie, retentieve houding of overmatig wilskrachtig ophouden van de stoelgang, defecatiepijn, consistentie van de stoelgang, stoelgang met een grote diameter. Daarnaast gebruik van noodmedicatie, buikpijn en zindelijkheidstraining*.

2. Farmacokinetiek: minimale bloedafname bij één dosis en steady-state om de farmacokinetische modellering van de populatie mogelijk te maken.
3. Veiligheid en verdraagbaarheid: evaluatie van een behandeling met prucalopride tot 24 weken.

*Alleen voor oudere kinderen die zindelijk zijn (volgens de standaardzorg)

Onderzoeksopzet

Run-inperiode (1-2,5 weken): na de screening worden geschikte patiënten opgenomen in een run-in periode van 8-17 dagen; tijdens die periode zal de stoelganggewoonte van de patiënten in een dagelijks dagboek worden genoteerd. De run-inperiode bestaat uit 1 week waarin de controlemetingen plaatsvinden om de symptomen van constipatie te kunnen vastleggen en daarna een behandeling met een lavement of een oraal laxeermiddel gedurende 1 tot 3 dagen om eventuele rectofecale impactie te kunnen verwijderen. De patiënt wordt gerandomiseerd zodra alles is verwijderd. De dubbelblinde, placebo-gecontroleerde periode start nadat de fecale impactie is verwijderd.

Als tijdens de screening verboden medicatie wordt gebruikt, moet de inname worden stopgezet en moet de run-in periode 2 weken duren (waarbij 1 week dient als uitwasperiode van de verboden medicatie).

Dubbelblinde, placebo-gecontroleerde periode (8 weken): op dag 1 krijgen de patiënten placebo of prucalopride (1:1) toegewezen. De randomisatie wordt gestratificeerd volgens land en leeftijdscategorie (< 4 jaar; 4 tot < 12 jaar; * 12 jaar).

* Patiënten met een gewicht van * 50 kg krijgen placebo of een dosis van 0,04 mg prucalopride per kg lichaamsgewicht eenmaal per dag in de vorm van een orale oplossing van 0,4 mg/ml (prucalopridesuccinaat overeenkomend met 0,4 mg/ml prucalopride). Na een behandelingsperiode van 4 weken kan het zijn dat de dosis wordt aangepast:

1) de dosis moet tot 0,06 mg prucalopride/kg worden verhoogd als er zich geen veiligheidskwesties voordoen en als de respons ontoereikend is (d.w.z. gemiddelde frequentie van < 3 spontane* defecaties per week en/of gemiddeld > 1 episode van fecale incontinentie# per 2 weken (op basis van de gegevens van het dagboek)). Ongeacht het lichaamsgewicht bedraagt de maximumdosis per inname 2 mg prucalopride (d.w.z. een maximale inname van 5 ml).

2) de dosis moet tot 0,02 mg prucalopride/kg worden verlaagd als er zich bij de patiënt veiligheids-/verdraagbaarheidskwesties voordoen (bv. diarree) die vermoedelijk verband houden met de behandeling met prucalopride EN als de patiënt een responder is (d.w.z. een gemiddelde frequentie van *3 spontane* defecaties per week en een gemiddelde van *1 episode van fecale incontinentie# per 2 weken).

Patiënten van wie de dosis is aangepast, blijven de resterende 4 weken van de dubbelblinde behandelingsperiode deze dosis handhaven.

*Een spontane stoelgang wordt gedefinieerd als een stoelgang die niet door een laxermiddel is opgewekt, d.w.z. dat in de 24 uur vóór de stoelgang geen laxermiddel mag zijn ingenomen en dat geen lavement mag zijn gebruikt.
#Met fecale incontinentie wordt alleen rekening gehouden bij kinderen wanneer ze zindelijk zijn.

* Patiënten met een gewicht van > 50 kg krijgen placebo of een tablet van 2 mg prucalopride eenmaal per dag.

Wanneer ongeveer 70 patiënten de dubbelblinde behandelingsfase hebben voltooid, wordt een tussentijdse analyse uitgevoerd om de mogelijke effecten van de dosisaanpassingen te kunnen evalueren.

Tijdens de dubbelblinde periode is het gebruik van noodmedicatie toegelaten, zoals boven beschreven.

Open-label periode met werkzaam controlemiddel (16 weken):

Patiënten die de 8 weken durende dubbelblinde behandelingsfase hebben voltooid, worden opnieuw in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd voor een 16 weken durende open-label behandeling met prucalopride eenmaal daags of een werkzaam controlemiddel (PEG 4000 (Forlax Junior® < 8 jaar en Forlax® * 8 jaar)). Deze randomisatie wordt gestratificeerd volgens de voorafgaande behandeling (prucalopride of placebo), volgens land en leeftijdscategorie (< 4 jaar; 4 tot < 12 jaar; * 12 jaar).

Patiënten met een gewicht van * 50 kg, zoals gemeten bij aanvang van de studie, die de groep met prucalopride toegewezen krijgen, krijgen een dosis van 0,04 mg/kg lichaamsgewicht. Na de tussentijdse analyse kan het zijn dat deze dosis wordt aangepast tot 0,06 mg prucalopride per kg eenmaal daags wanneer die 0,06 mg/kg leidt tot een aanzienlijk hoger responspercentage voor de werkzaamheid en wanneer er zich geen veiligheidskwesaties voordoen. Als er zich veiligheids-/verdraagbaarheidskwesaties voordoen en het responspercentage voor werkzaamheid toereikend is, kan het zijn dat men beslist de dosis te verlagen tot 0,02 mg/kg.

Patiënten met een gewicht van > 50 kg, zoals gemeten bij aanvang van de studie, die de groep met prucalopride toegewezen krijgen, krijgen een dosis van 2 mg in de vorm van een tablet.

Tijdens deze periode wordt het gebruik van noodmedicatie aangeraden.

Gelijktijdige medicatie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Bij patiënten met een gewicht van > 50 kg, zoals gemeten bij aanvang van de studie, wordt prucalopride toegediend met een orale oplossing van 0,4 mg/ml (prucalopridesuccinaat overeenkomend met 0,4 mg/ml prucalopride). Patiënten die bij aanvang > 50 kg wegen, zetten tijdens de rest van de behandelingsperiode de behandeling met de orale oplossing voort. Andere hulpstoffen: sucralose, methylparabeen, propylparabeen, zoutzuur, natriumhydroxide en gezuiverd water. De dosering wordt gebaseerd op het lichaamsgewicht (een dosis van 0,04 mg/kg lichaamsgewicht = 0,1 ml/kg). Bij elk bezoek wordt het

doseringsvolume door de onderzoeker bepaald op basis van het lichaamsgewicht (max. dagelijkse dosis van 2 mg). Elke dag wordt de dosis vóór de avondmaaltijd toegediend. De smaak en het uiterlijk van de placebo-oplossing zijn identiek aan die van de prucalopride-oplossing. Bij patiënten met een gewicht van > 50 kg, zoals gemeten bij aanvang van de studie, wordt tijdens de rest van de studie prucalopride toegediend met een filmomhulde tablet van 2 mg (prucalopridesuccinaat overeenkomend met 2,0 mg prucalopride). Elke dag wordt de dosis vóór de avondmaaltijd toegediend. Andere hulpstoffen: lactosemonohydraat, microkristallijn cellulose, colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat en roze coatingpoeder. Qua uiterlijk en smaak zijn de placebotabletten identiek aan de prucalopride-tabletten.

Inschatting van belasting en risico

De meest voorkomende bijwerkingen van de studiemedicatie zijn hoofdpijn, misselijkheid, diarree en buikpijn. Bloedafname kan pijn, zwelling, een blauwe plek of infectie veroorzaken. Er zijn in totaal 8 studiebezoeken.

Contactpersonen

Publiek

Movetis

Veedijk 58 (1004)
2300 Turnhout
BE

Wetenschappelijk

Movetis

Veedijk 58 (1004)
2300 Turnhout
BE

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. Jongens en meisjes van * 6 maanden tot < 18 jaar.
 2. Bij de patiënten moet een diagnose van functionele constipatie zijn bevestigd, als volgt gedefinieerd volgens de Rome III-criteria: de patiënten moeten * 2 spontane* defecaties per week hebben en moeten minstens 1 van de 5 volgende symptomen hebben gedurende één maand (voor patiënten < 4 jaar oud) of twee maanden (voor patiënten * 4 jaar oud) voordat ze kunnen worden geselecteerd: 1) minstens één episode van fecale incontinentie per week (nadat de patiënt zindelijk is), 2) voorgeschiedenis van overmatige ophouddrang of overmatig, wilskrachtig ophouden van de stoelgang, 3) voorgeschiedenis van pijnlijke of harde stoelgang, 4) aanwezigheid van grote fecale massa in het rectum, en 5) voorgeschiedenis van stoelgang van overmatige grootte.
 3. De patiënt en/of de ouder(s) of wettelijk gemachtigde vertegenwoordiger gaat/gaan ermee akkoord het gebruik van laxeermiddelen stop te zetten en gaat/gaan ermee akkoord de noodmedicatie te gebruiken volgens de reddende voorschriften.
 4. De patiënt en/of ouder(s) of wettelijk gemachtigde vertegenwoordiger gaat/gaan ermee akkoord het gebruik van verboden medicatie stop te zetten.
- *Een spontane stoelgang wordt gedefinieerd als een stoelgang die niet door een laxeermiddel is opgewekt, d.w.z. dat in de 24 uur vóór de stoelgang geen laxeermiddel mag zijn ingenomen en dat geen lavement mag zijn gebruikt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Kinderen met onderliggende gastro-intestinale afwijkingen en oorzaken voor defecatiestoornissen, zoals de ziekte van Hirschsprung, spina bifida occulta, cystische fibrose, gastro-intestinale misvormingen of significante ontwikkelingachterstand die verband houdt met aandoeningen van het skeletspierstelsel of neurologische aandoeningen die een invloed hebben op het maagdarmsstelsel.
2. Kinderen die borstvoeding krijgen.
3. Patiënten die aan secundaire oorzaken lijden van chronische constipatie, bv. endocriene stoornissen, metabole stoornissen, neurologische stoornissen, organische stoornissen, chirurgie, hernia, stoornissen van het auto-immuunsysteem.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	28-04-2011
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Forlax®
Generieke naam:	Macrogol
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Forlax® Junior
Generieke naam:	Macrogol (PEG 4000)
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Resolor®
Generieke naam:	Prucalopride
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2012

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2010-022402-40-NL
CCMO	NL34937.018.10
Ander register	Not applicable