

Een fase I, open-label, multi-centrum studie om de farmacokinetiek en de veiligheid van Naloxegol te bepalen bij kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 18 jaar, die een behandeling krijgen met opioïden

Gepubliceerd: 13-03-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het bepalen van de farmacokinetiek en de veiligheid van naloxegol bij kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 18 jaar, die behandeld worden met opioïden.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Maagdarmsstelselaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44584

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

KODIAK

Aandoening

- Maagdarmsstelselaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Obstipatie, verstopping

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Ltd.

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Farmacokinetiek, Kinderen, Naloxegol, Opioiden

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het bepalen van de farmacokinetiek van naloxegol na een enkelvoudige dosering van naloxegol bij kinderen met door opioïden geïnduceerde constipatie.

Het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van naloxegol bij kinderen met door opioïden geïnduceerde constipatie

Secundaire uitkomstmaten

Het bepalen van de farmacokinetiek van naloxegol na meervoudige, eenmaal daagse, orale doseringen bij kinderen met door opioïden geïnduceerde constipatie, die na dag 1 doorgaan met de inname van naloxegol. Een patient moet minstens drie dagen naloxegol hebben ingenomen voor de "multiple-dose PK analyse.

Het bestuderen van de "aanvaardbaarheid" van de studie medicatie bij kinderen met door opioïden geïnduceerde constipatie door de smaak van het drankje te bepalen en door te bepalen of patienten de tabletten kunnen doorslikken.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er is grote behoefte aan een goed te verdragen en effectieve, orale behandeling van constipatie veroorzaakt door de behandeling met opioïden. Opioïden hebben veel fysiologische effecten op het maag-darm stelsel, inclusief een verminderde gastrische motiliteit en maaglediging, verminderde intestinale afscheidingen en een verminderde peristaltiek van de dikke darm. Deze effecten kunnen leiden tot constipatie. De schatting van de incidentie van obstipatie binnen de volwassen patiënten populatie die opioïden gebruiken varieert sterk (15% tot 90 %). De huidige behandelingen van opioïden geïnduceerde constipatie (OIC) zijn suboptimaal, waarbij tot maximaal 46% van de volwassen patiënten niet de gewenste resultaten van de behandeling bereikt.

KKI werkt aan de ontwikkeling van naloxegol (voorheen NKTR - 118), een perifeer werkende mu-opioïde -antagonist voor de behandeling van OIC bij patiënten, die een behandeling met een opioïde krijgen voor chronische pijn.

Momenteel zijn er geen goedgekeurde geneesmiddelen voor de behandeling van OIC bij kinderen en zijn er geen goed gecontroleerde prospectieve gegevens beschikbaar die de veiligheid en de werkzaamheid van perifeer werkende mu - opioïde receptorantagonisten (PAMORA) bij kinderen aantonen.

Doel van het onderzoek

Het bepalen van de farmacokinetiek en de veiligheid van naloxegol bij kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 18 jaar, die behandeld worden met opioïden.

Onderzoeksopzet

Fase 1, open-label onderzoek

Patiënten worden onderverdeeld in 3 verschillende leeftijdsgroepen:

Patiënten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar

Patiënten in de leeftijd van 6 tot en met 11 jaar

Patiënten in de leeftijd van 6 maanden tot en met 5 jaar.

Binnen een leeftijdsgroep worden patiënten behandeld met twee verschillende doseringen (2 cohorten).

Het onderzoek start in de oudste leeftijdsgroep. 8 patiënten worden behandeld met een dosering die gelijk is aan 12,5 mg bij volwassenen op basis van fysiologische en farmacokinetische (PBPK) modellering. Vervolgens worden 8 nieuwe patiënten binnen deze leeftijdsgroep behandeld met een hogere dosering

van naloxegol. Deze dosering wordt bepaald door de "Independent Safety and PK review Committee". Deze commissie bestudeert de PK en veiligheidsgegevens en neemt beslissingen met betrekking tot dosering en openen van cohorten.

Patienten krijgen eenmaal daags een dosering van naloxegol (tabletten of drankje).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patient ontvangt eenmaal daags een bepaalde dosering van naloxegol in tablet vorm of als drankje.

Inschatting van belasting en risico

Patienten worden op verschillende dagen onderworpen aan de volgende behandelingen:

- anamnese (bij screening ook medische voorgeschiedenis)
- lichamelijk onderzoek
- vitale functies (bloeddruk, hartslag, temperatuur)
- lengtemeting
- gewichtsbepaling
- ECG
- bloed- en urineonderzoek
- vragenlijsten (beoordeling van smaak van naloxegol, bepaling opioïde ontwenningsverschijnselen, beoordeling van pijn, beoordeling van stoelgang (dagboek)
- zwangeschapstest (indien van toepassing)

Bijwerkingen van naloxegol:

De veiligheid en effectiviteit van naloxegol is nog niet onderzocht in kinderen.

Bijwerkingen gerelateerd aan het gebruik van naloxegol zijn:

Buikpijn, diarree, misselijkheid, hoofdpijn, overgeven, verkoudheid, overmatig zweten en windigheid.

De volgende bijwerkingen worden genoemd in klinische onderzoeken met naloxegol, maar het is niet duidelijk of deze bijwerkingen door het onderzoeksmiddel veroorzaakt zijn:

- Rugpijn
- Pijn in ledematen
- Vermoeidheid
- Bijholteontsteking
- Verhoogde bloeddruk
- Flauwvallen
- Opioïde ontwenningsverschijnselen
- De FDA heeft recent zorg geuit, gebaseerd op bevindingen van middelen uit deze klasse, dat er een verhoogde kans kan zijn op cardiovasculaire aandoeningen bij het gebruik van perifeer werkende opioïde antagonisten,

waarvan naloxegol deel uitmaakt. Het ontstaan van dit risico is nog niet bekend.

Vrouwelijke patienten mogen niet zwanger raken tijdens het onderzoek.

Mannelijke patienten mogen hun partner niet zwanger maken.

Contactpersonen

Publiek

Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Ltd.

Galabank Business Park, Queen street 3
Galashiels TD1 1QH
GB

Wetenschappelijk

Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Ltd.

Galabank Business Park, Queen street 3
Galashiels TD1 1QH
GB

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. Schriftelijke geïnformeerde toestemming voor onderzoeksdeelname moet verkregen worden voordat er enige onderzoeksgelateerde procedures uitgevoerd kunnen worden (de lokale richtlijnen moeten gevolgd worden voor het bepalen van de vereisten voor instemming/toestemming voor kinderen en ouder(s)/voogd(en)) en in overeenstemming met de internationale richtlijnen en/of van toepassing zijnde richtlijnen van de Europese Unie.
2. Patiënten tussen de leeftijd van ≥ 6 maanden en < 18 jaar
3. Patiënten met maligne of non-maligne pijn die acute of chronische behandeling met opioïden ontvangen (of op het punt staan die te ontvangen)
4. Volgens het oordeel van de onderzoeker moeten patiënten een nieuwe diagnose hebben met constipatie of moeten patiënten een voorgeschiedenis hebben van constipatie die behandeld werd met laxeermiddelen of als er verwacht wordt dat ze constipatie zullen ontwikkelen na aanvang van de opioïdebehandeling.
5. Patiënten moeten in staat zijn om aanwezig te zijn in de kliniek gedurende minstens 10 uur na de eerste dosis naloxegol voor FK-bemonstering en verdraagbaarheidsobservaties na de eerste dosis; ze moeten ook in staat zijn om na 24 uur terug te keren voor FK-bemonstering.
6. Vrouwelijke patiënten die kinderen kunnen krijgen moeten een negatieve zwangerschapstest in urine hebben bij de screening. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen mogen ofwel niet seksueel actief zijn of ze moeten een adequate geboorteregelmethode gebruiken voor de volledige duur van het onderzoek.
7. Voorwaarde van geïnformeerde toestemming voorafgaand aan het uitvoeren van enige onderzoeksspecifieke procedures

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Betrokkenheid van een ouder of voogd in het plannen en/of uitvoeren van het onderzoek (geldt voor personeel van KKI en/of personeel van het onderzoekscentrum)
2. Eerdere registratie in het huidige onderzoek met inname van naloxegol als onderzoeksgeneesmiddel
3. Huidig acuut of chronisch gebruik van methadon
4. Voor patiënten van 6-12 maanden oud: een voorgeschiedenis van ernstige correctieve of reconstructieve maagdarmoperatie (behalve pylorusstenose) in de laatste 6 maanden of mogelijke behoefte aan correctieve of reconstructieve maagdarmoperatie in de volgende maand of voorgeschiedenis van postchirurgische ileus. Voor patiënten ouder dan 1 jaar, voorgeschiedenis van eerdere maagdarmoperatie in de voorbije 6 maanden (omvat niet de plaatsing van enterale sondes of leverbiopsieën).
5. Voorgeschiedenis van een intra-abdominaal of peritoneaal neoplasma of een actief probleem gerelateerd aan het maagdarmsstelsel (bv. inflammatoire darmziekte, bindweefselaandoeningen zoals het syndroom van Ehlers-Danlos, dermatomyositis, sclerodermie) die, volgens het oordeel van de onderzoeker, kan bijdragen aan constipatie als een resultaat van mechanische obstructie of ervoor kan zorgen dat de patiënt verhoogd risico loopt op intestinale perforatie door het schaden van de lokale of algemene structurele integriteit van het maagdarmkanaal.
6. Signalen of symptomen van maagdarmonobstructie waaronder fecale impactie waarvoor medische interventie vereist is. Voorgeschiedenis van aandoeningen met

maagdarmobstructie (bv. de ziekte van Hirschsprung, malrotatie, volvulus, pseudo-obstructiesymptomen).

7. Huidige actieve medische aandoeningen of lopende behandelingen (bv. irinotecan) die diarree of periodieke losse stoelgang kunnen veroorzaken tijdens de screening of behandelingsperiode.

8. Significante cardiorespiratoire disfunctie of hemodynamische instabiliteit

9. Bewijs van bekende wijdverspreide kankermetastasen in het CZS

10. Radiotherapie tussen het middenrif en het bekken in de 4 weken voorafgaand aan de screening of gepland om te worden gestart tijdens de behandelperiode

11. Een van de volgende bevindingen en/of aandoeningen:

(i) Voor patiënten van 6-12 maanden oud: elke verhoging van directe of indirecte bilirubine in serum en LFT's die geen medisch onderzoek ondergaan hebben. Voor patiënten ouder dan 1 jaar: serum alanineaminotransferase (ALT) of aspartaataminotransferase (AST) $>2,5 \times$ de bovenlimiet van normaal (ULN) en/of serum bilirubine $>1,2 \times$ ULN (tenzij ervan bekend is dat het is veroorzaakt door het syndroom van Gilbert of sikkcelziekte).

(ii) Creatinineklaring $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (aan de hand van de formule van Schwartz).

(iii) Absolute neutrofielentelling $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$; hemoglobine $<9 \text{ g/dl}$ (of $<7 \text{ g/dl}$ als geweten is dat het gerelateerd is aan sikkcelziekte) of bloedplaatjestelling $<50.000/\mu\text{l}$. Voor oncologiepatiënten kunnen excursies onder deze grenzen overwogen worden geval per geval na overleg tussen de onderzoeker en de medische monitor en akkoord van de sponsor.

12. Voorgeschiedenis (binnen de voorbije 3 maanden) van langdurige (>10 dagen) neutropenie of trombocytopenie met klinische sequelae.

13. Behandeling met een andere experimentele medicatie waarvoor er gheen huidige goedgekeurde therapie is (volwassen of pediatrisch), op dit moment of binnen de vorige 30 dagen.

14. Patiënten met kanker die op dit moment de eerste cyclus chemotherapie ontvangen of die op het punt staan om voor het eerst een chemotherapeutisch middel te ontvangen

15. Levensverwachting van <3 maanden

16. Behandeling binnen 7 dagen voor de dosering met naloxegol met eender welke gelijktijdige medicatie waarvan bekend is of waarvan verwacht wordt dat het significant beïnvloed wordt door toediening van naloxegol of waarvan bekend is dat het de FK van naloxegol significant beïnvloedt (zie rubriek 7.7.2 voor een lijst van uitgesloten gelijktijdige medicatie)

17. Patiënten met klinisch significante BHB-verstoreningen (bv. actieve multiple sclerose, recent hersenletsel)

18. Patiënten met bekende overgevoeligheid aan andere opioïde antagonisten

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Naloxegol
Generieke naam:	Naloxegol

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2016
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2013-003935-32-NL
ClinicalTrials.gov	NCTnr02099591
CCMO	NL47983.000.14

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 06-07-2022

Samenvatting resultaten

Trial never started

Datum eerste publicatie onderzoek

27-05-2022