

# Een open-label fase 3-langetermijnonderzoek naar de veiligheid van linaclotide die oraal wordt toegediend aan kinderen met functionele obstipatie (FO) of prikkelbaredarmsyndroom met obstipatie (PDS-O)

Gepubliceerd: 28-04-2021 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Het doel van deze studie is het beoordelen van de veiligheid van linaclotide op lange termijn bij pediatrische deelnemers met FC (totale blootstelling aan linaclotide gedurende 24 weken) of IBS-C (totale blootstelling aan linaclotide gedurende 52...

|                             |                             |
|-----------------------------|-----------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO             |
| <b>Status</b>               | Beëindigd                   |
| <b>Type aandoening</b>      | Anorectale aandoeningen NEG |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek       |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON52547

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

LIN-MD-66

### Aandoening

- Anorectale aandoeningen NEG

### Synoniemen aandoening

Functionele obstipatie, prikkelbaredarmsyndroom

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

**Overige ondersteuning:** AbbVie B.V.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Fase 3, Functionele Obstipatie, Kinderen, Linaclotide

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Er zijn geen eindpunten gespecificeerd voor dit lange termijn veiligheidsonderzoek. De veiligheidsevaluaties omvatten het monitoren van ongewenste voorvallen (adverse events, AE's), klinische laboratoriumbepalingen (klinische chemie, complete bloedtelling [CBC], urine-analyse), metingen van vitale functies (inclusief houdingsafhankelijke vitale functies), electrocardiogrammen (ECG's), lichamelijke onderzoeken, lengte en gewicht.

### Secundaire uitkomstmaten

N/A

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Functionele obstipatie (FO) is een vaak voorkomend medisch probleem bij kinderen van elke leeftijd, met een wereldwijde prevalentie tussen 0,7% en 29,6%. Symptomen omvatten infrequente, harde ontlasting en pijnlijke stoelgang en getroffen kinderen kunnen last hebben van buikpijn en ontlastingsincontinentie, wat meestal het gevolg is van fecale impactie leidend tot overloopincontinentie. Deze symptomen kunnen een grote invloed op de levenskwaliteit van een kind hebben en kunnen leiden tot schoolverzuim en aanzienlijke kosten in verband met gebruik van medische zorg. Initiële

niet-farmacologische interventies omvatten voorlichting, gedragsveranderingen en het bijhouden van een ontlastingsdagboek. Ondanks deze interventies hebben veel kinderen farmacologische interventies nodig. De behandeling bestaat uit disimpactie (d.w.z. verwijderen van de fecale massa uit de endeldarm), gevolgd door een onderhoudsbehandeling en uiteindelijk een afbouwfase. Er zijn meerdere farmacologische middelen beschikbaar voor de behandeling van FO bij kinderen. Ondanks een langdurige farmacologische behandeling heeft ongeveer 40% van de kinderen met FO die doorverwezen zijn naar een kindergastro-enteroloog na 5 jaar nog steeds symptomen en heeft 20% van de kinderen na 10 jaar nog steeds symptomen. In sommige gevallen kunnen de symptomen, ondanks de medische behandeling, aanhouden wanneer de kinderen adolescent of volwassen zijn. Mogelijke redenen waarom de behandeling niet doeltreffend is, zijn onder andere suboptimale doseringsregimes, slechte therapietrouw of het gebruik van geneesmiddelen met een werkingsmechanisme dat de onderliggende pathofysiologische etiologie niet aanpakt.

Prikkelbaredarmsyndroom (PDS) wordt gekenmerkt door symptomen van abdominaal ongemak of buikpijn in combinatie met veranderde stoelgangskenmerken. Bij volwassenen wordt PDS volgens de Rome III-criteria geclassificeerd als PDS met obstipatie (PDS-O), PDS met diarree, gemengd PDS en 'unsubtyped' PDS (niet passend in andere categorieën), afhankelijk van de ontlastingsconsistentie. Hoewel PDS-subtypes in de klinische praktijk worden aangetroffen, was er nog geen classificatie op basis van ontlastingsconsistentie gespecificeerd voor kinderen toen het fase 2-onderzoek voor dosisbepaling (LIN-MD-63) oorspronkelijk werd opgezet. Een dergelijke classificatie is belangrijk aangezien de behandeling deels zal afhangen van het aanwezige ontlastingspatroon.

De algehele prevalentie van PDS in de pediatrie is laag. De prevalentie van PDS bij kinderen in de Verenigde Staten, op basis van meldingen door ouders, varieert van 1,2% tot 2,9%, terwijl onderzoeken bij scholen in Colombia en Sri Lanka een PDS-prevalentie van respectievelijk 4,9% en 5,4% lieten zien. Hoewel de aandoening niet levensbedreigend is, gaat PDS, vanwege chronische terugval, bij volwassenen gepaard met verminderde levenskwaliteit en hoge directe en indirecte medische kosten zoals werkverzuim. Bij kinderen en adolescenten is PDS geassocieerd met significante beperkingen, aangezien toegenomen schoolverzuim, gebruik van medische zorg en gezinsontwrichting vaak voorkomen.

## **Doel van het onderzoek**

Het doel van deze studie is het beoordelen van de veiligheid van linaclotide op lange termijn bij pediatrie deelnemers met FC (totale blootstelling aan linaclotide gedurende 24 weken) of IBS-C (totale blootstelling aan linaclotide gedurende 52 weken) die de studie-interventie in LIN-MD-62, LIN-MD-63 of LIN-MD-64 hebben voltooid.

## **Onderzoeksopzet**

LIN-MD-66 is een open-label fase 3-onderzoek met 24 weken (deelnemers met FO) of 52 weken (deelnemers met PDS-O) blootstelling aan linaclotide waaraan pediatrische deelnemers (6 t/m 17 jaar oud) met FO of PDS-O deelnemen die de onderzoeksbehandeling in onderzoek LIN-MD-62, LIN-MD-63 of LIN-MD-64 hebben voltooid op basis van de afzonderlijke onderzoekscriteria.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Deelnemers krijgen eenmaal daags 72 µg of 145 µg open-label linaclotide (als zij 24 weken deelnemen) of eenmaal daags 72 µg, 145 µg of 290 µg open-label linaclotide (als zij 52 weken deelnemen). Dit gebeurt op basis van hun leeftijd en/of gewicht op het moment van inschrijving voor LIN-MD-66. Deelnemers krijgen de instructie om hun toegewezen dosis eenmaal daags elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip 30 minuten voorafgaand aan een maaltijd oraal in te nemen, met uitzondering van het bezoek op dag 1, waarbij de linaclotide-dosis in het ziekenhuis wordt toegediend.

## **Inschatting van belasting en risico**

Er zullen gedurende een periode van 6 maanden in totaal 6 onderzoeksbezoeken en 1 telefoongesprek met de onderzoeksarts plaatsvinden. Tijdens de bezoeken vindt het volgende plaats: persoonlijke vragen; vragen over gezondheid en medicatie; vitale functies; lichamelijk onderzoek en lengte; beoordeling van fecale impactie; bloedmonster; urinemonster; electrocardiogrammen en zwangerschapstests (indien van toepassing).

Functionele obstipatie (FO) is een veel voorkomend medisch probleem bij kinderen van elke leeftijd. Veel kinderen hebben farmacologische behandelingen nodig, maar de beschikbare behandelingen zijn niet altijd effectief. Er zijn op dit moment geen goedgekeurde behandelingen voor FO bij kinderen. Linaclotide is op dit moment niet goedgekeurd voor gebruik bij mensen jonger dan 18 jaar en de effecten op kinderen worden nog onderzocht.

In een eerder onderzoek bij kinderen (6-17 jaar oud) met FO die linaclotide gebruikten, waren de bijwerkingen vergelijkbaar met de bijwerkingen die werden gemeld door volwassenen die linaclotide gebruikten voor hun obstipatie. Een aantal bijwerkingen die bij volwassenen het vaakst zijn gemeld zijn: diarree en dunne ontlasting; pijn in de onder- of bovenbuik; winderigheid; een opgeblazen gevoel; verkoudheid; sinusinfectie; hoofdpijn en buikgriep. Diarree en dunne ontlasting zijn de meest voorkomende bijwerkingen. In een eerder onderzoek naar het gebruik van linaclotide bij kinderen van 6-17 jaar kwamen de volgende bijwerkingen bij meer dan 1 patiënt voor: diarree; een verharde ontlastingsmassa in de dikke darm of endeldarm; hoofdpijn.

## **Contactpersonen**

## Publiek

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse -  
Ludwigshafen 67061  
DE

## Wetenschappelijk

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse -  
Ludwigshafen 67061  
DE

## 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. Deelnemer weegt  $\geq 18$  kg op het moment dat de ouder / voogd / wettelijke vertegenwoordiger en / of verzorger schriftelijke toestemming heeft gegeven.
2. Vrouwelijke deelnemers die hun eerste menstruatie hebben gehad en seksueel actief zijn, moeten akkoord gaan met het gebruik van een betrouwbare vorm van anticonceptie.
3. Mannelijke of vrouwelijke deelnemers moeten 6 tot 17 jaar oud zijn (inclusief) op het moment dat de ouder / voogd / LAR en / of verzorger schriftelijke toestemming geeft en de deelnemer moet toestemming geven vóór de start van studiespecifieke procedures.
4. Deelnemers moeten de studie-interventie hebben afgerond in hun inleidende

studie, zoals gedefinieerd in sectie 4.1 van het protocol.

5. Vrouwelijke deelnemers in de vruchtbare leeftijd moeten bij zowel Screening (bezoek 1) als op studiedag 1 (bezoek 2) een negatieve zwangerschapstest hebben.

6. Deelnemers die vóór hun inschrijving 18 jaar worden, moeten toestemming voor het onderzoek geven.

7. Vrouwelijke deelnemers in de vruchtbare leeftijd moeten bij het screeningsbezoek (bezoek 1) een negatieve serum-zwangerschapstest hebben en vóór de eerste dosis van het bezoek op dag 1 (bezoek 2) een negatieve urine-zwangerschapstest.

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

1. Deelnemer heeft een onopgeloste AE (ongewenst voorval) of een klinisch significante bevinding bij lichamelijk onderzoek samen met ECG of klinische laboratoriumtest die, naar de mening van de onderzoeker, een veiligheidsprobleem of een voorwaarde voor uitsluiting zou kunnen zijn, de deelnemer zou kunnen belemmeren bij het uitvoeren van studiebeoordelingen, of de studiebeoordelingen zou kunnen verwarren.

2. Deelnemer heeft een bekende allergie of gevoeligheid voor de studie-interventie of de componenten of andere medicijnen in dezelfde medicijnklasse.

3. Deelnemer is niet bereid of in staat zich te houden aan de beperkingen met betrekking tot gelijktijdig gebruik van medicijnen zoals gedefinieerd in paragraaf 6.5.

4. De deelnemer ontving een onderzoeksmiddel, anders dan linaclotide, gedurende de 30 dagen voorafgaand aan het screeningsbezoek (bezoek 1) of is van plan een onderzoeksmiddel te ontvangen (anders dan die toegediend tijdens dit onderzoek) of is van plan gebruik te maken van een onderzoekshulpmiddel op enig moment tijdens de studie.

5. Vrouwelijke deelnemers die momenteel zwanger zijn of borstvoeding geven, of van plan zijn zwanger te worden of borstvoeding te geven tijdens de klinische studie.

6. Deelnemer heeft fecale impactie bij het bezoek op dag 1 (bezoek 2).

7. Deelnemer heeft een handmatige disimpactie nodig gehad voorafgaand aan de studie-interventie.

8. Deelnemer heeft een van de volgende condities:

a) Syndroom van Down of een andere chromosomale aandoening

b) Anatomische misvormingen (bijv. imperforate anus, anale stenose, naar voren verplaatste anus)

c) Darm- of spieraandoeningen (bijv. Hirschprung-ziekte, viscerale myopathieën, viscerale neuropathieën)

d) Neuropathische aandoeningen (bijv. afwijkingen aan het ruggenmerg, neurofibromatose, gebonden koord, ruggenmergtrauma).

e) Neurologische ontwikkelingsstoornissen (vroege, chronische aandoeningen die

het essentiële kenmerk delen van een overheersende verstoring bij het verwerven van cognitieve, motorische, taal- of sociale vaardigheden, die een significante en voortdurende invloed heeft op de ontwikkelingsvoortgang van een individu) die tot een cognitieve vertraging leiden die begrip door de deelnemer verhindert.

9. Deelnemer heeft een acute of chronische aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, het vermogen van de deelnemer om dit klinische onderzoek te voltooien of eraan deel te nemen zou beperken.

10. De deelnemer heeft een aandoening of bevindt zich in een situatie die naar het oordeel van de onderzoeker de deelnemer een aanzienlijk risico kan opleveren, de onderzoeksresultaten kan verwarren of de deelname van de deelnemer aan het onderzoek aanzienlijk kan verstoren.

Voor verdere exclusiecriteria, zie paragraaf 5.2 van het protocol

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                 |                         |
|-----------------|-------------------------|
| Fase onderzoek: | 3                       |
| Type:           | Interventie onderzoek   |
| Blindering:     | Open / niet geblindeerd |
| Controle:       | Geen controle groep     |
| Doel:           | Behandeling / therapie  |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Beëindigd             |
| (Verwachte) startdatum: | 08-02-2022            |
| Aantal proefpersonen:   | 15                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Linacotide                                       |
| Generieke naam: | Linacotide                                       |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-04-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-10-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-11-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-02-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-03-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-04-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-11-2022

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            | EUCTR2019-001955-38-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT04166058            |
| CCMO               | NL72614.018.21         |

## Resultaten

Einddatum onderzoek: 05-10-2022

Datum resultaten gemeld: 12-12-2024

### Datum eerste publicatie onderzoek

12-11-2024