

Een wereldwijd uitgevoerde, open-label klinische studie om bij pediatrische migrainepatiënten de veiligheid en verdraagbaarheid van rizatriptan op lange termijn te onderzoeken voor de behandeling van migraine met of zonder aura

Gepubliceerd: 09-12-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Het doel van dit onderzoek is nagaan of de onderzoeksmedicatie MK-0462 (rizatriptan) veilig is op langere termijn en migraine kan verlichten of verminderen bij de onderzoekspopulatie.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hoofdpijnen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON34736

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

086-01 MAXALT

Aandoening

- Hoofdpijnen

Synoniemen aandoening

migraine hoofdpijn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck & Co., Inc.

Overige ondersteuning: Merck & Co. Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: kinderen, MAXALT, migraine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van rizatriptan op de lange termijn bij de behandeling van acute migraine bij pediatrische patiënten in de leeftijd 12-17 jaar.

Secundaire uitkomstmaten

Beoordeling van de werkzaamheid van rizatriptan zoals gemeten door pijn vrij zijn binnen 2 uur na toediening op de lange termijn bij behandeling van acute migraine bij pediatrische patiënten in de leeftijd 12-17 jaar.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Migraine is een veelvoorkomende neurologische aandoening die zich voordoet bij kinderen, adolescenten en volwassenen. De aandoening draagt aanzienlijk bij aan schoolverzuim, arbeidsverzuim, medicijngebruik, verminderde kwaliteit van leven en beroep op de gezondheidszorg. Rizatriptan (geproduceerd en als MAXALT* op de markt gebracht door Merck & Co, Inc., Whitehouse Station, NJ, VS) is een 5-HT_{1B/1D}-agonist die is goedgekeurd in een therapeutische dosis van 10mg of 5 mg (maximaal 2 - 3 doses/24 uur afhankelijk van de lokale productinformatie, met een interval tussen opeenvolgende doses van 2 uur of langer) voor de acute behandeling van migraine bij volwassenen.

Triptanen worden voorgeschreven voor en gebruikt door pediatrische migrainepatiënten, maar er zijn slechts zeer beperkte systematisch verzamelde

gegevens beschikbaar die de veiligheid en werkzaamheid ervan in deze populatie ondersteunen. In twee goed gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd met rizatriptan 5 mg bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar kon geen statistisch significant verschil worden aangetoond tussen behandelingen ten aanzien van het primaire eindpunt (twee uur na de dosis pijnvrij). In de groep met rizatriptan werd echter in de lagere leeftijdsklasse (12-14 jaar) in vergelijking met de hogere leeftijdsgroep (15-17 jaar) een tendens naar een respons waargenomen; de respons leek ook afhankelijk van het lichaamsgewicht, in die zin dat zwaardere kinderen vaker een slechtere uitkomst vertoonden. Deze bevindingen duiden erop dat bij de oudere en zwaardere kinderen de blootstelling in verhouding tot het lichaamsgewicht mogelijk ontoereikend is geweest. In een derde gecontroleerd onderzoek uitgevoerd door Ahonen et al. werd een op het gewicht gebaseerde toedieningsstrategie toegepast voor pediatrische migrainepatiënten in de leeftijd van 6 tot 17 jaar, waarbij patiënten die < 40 kg wogen 5 mg rizatriptan of placebo kregen toegediend en patiënten met een gewicht van ≥ 40 kg 10 mg rizatriptan of placebo. Dit onderzoek toonde een aanzienlijk behandelingseffect aan voor beide doses rizatriptan in vergelijking met placebo [1].

Uit gegevens van een onlangs afgerond farmacokinetisch onderzoek (P083) blijkt dat blootstelling na een enkelvoudige dosis van 5 mg rizatriptan orodispergeerbare tablet aan pediatrische migrainepatiënten met een gewicht van 20-39 kg of 10 mg rizatriptan orodispergeerbare tablet (ODT) aan pediatrische migrainepatiënten met een gewicht ≥ 40 kg gelijk was aan de blootstelling waargenomen na toediening van een enkelvoudige dosis van 10 mg rizatriptan ODT aan volwassenen.

In dit onderzoek is het de bedoeling een vergelijkbare, op het gewicht gebaseerde toedieningsstrategie toe te passen voor verdere beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van rizatriptan op lange termijn bij pediatrische migrainepatiënten. Er zijn momenteel twee orale formuleringen van rizatriptan beschikbaar: een vaste tablet en een ODT. De ODT-formulering draagt voor iets meer dan de helft bij aan het aantal voorschriften voor pediatrische patiënten.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is nagaan of de onderzoeksmedicatie MK-0462 (rizatriptan) veilig is op langere termijn en migraine kan verlichten of verminderen bij de onderzoekspopulatie.

Onderzoeksopzet

In dit open-label onderzoek krijgen alle patiënten tot maximaal 12 maanden rizatriptan toegediend. Patiënten mogen tot acht daarvoor in aanmerking komende migraineaanvallen per maand behandelen. De doses rizatriptan worden vastgesteld op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt bij het screeningbezoek. Een kwalificerende migraineaanval wordt gedefinieerd als migraine van lichte,

matige of hevige intensiteit en de behandeling blijft beperkt tot settings waar de onderzoeksprocedures kunnen worden nageleefd. Op vooraf aangegeven tijdpunten vullen de patiënten een migrainedagboek op papier in om de verdraagbaarheid en werkzaamheid te beoordelen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Rizatriptan ODT (5 mg en 10 mg) wordt als volgt toegediend aan de hand van het lichaamsgewicht bij het screeningsbezoek: patiënten met een gewicht van < 40 kg krijgen 5 mg rizatriptan toegediend en patiënten met een gewicht van > 40 kg 10 mg rizatriptan. De patiënten krijgen medicatie uitgereikt die voldoende is voor de behandeling van maximaal acht migraineaanvallen per maand.

Inschatting van belasting en risico

In verband met rizatriptan zijn de volgende bijwerkingen gemeld:

Gevoelloosheid, pijn en/of druk (in het gebied van de borst, nek, keel en/of kaak en algemeen), droge mond, misselijkheid, duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid, zwakte/vermoeidheid, aanvallen, anafylactische reactie (een potentieel levensbedreigende allergische reactie die onmiddellijk medisch moet worden behandeld)

Daarnaast kan in verband met rizatriptan of andere medicijnen in de klasse van de triptanen een niet gebruikelijke, maar potentieel levensbedreigende toestand optreden die serotoninesyndroom wordt genoemd. Dit geldt met name als genoemde medicijnen worden gebruikt in combinatie met bepaalde antidepressiva en medicaties tegen stemmingsstoornissen, de zg. serotonine-heropnameremmers (SSRI*s), zoals fluoxetine, paroxetine, sertraline, olanzapine/fluoxetine, citalopramhydrobromide, escitalopramoxalaat, en selectieve serotonine/norepinefrine-heropnameremmers (SNRI*s), zoals venlafaxine en duloxetine.

Contactpersonen

Publiek

Merck & Co., Inc.

UG4C-54, P.O. Box 1000
PA 19454-2505 Upper Gwynedd
US

Wetenschappelijk

Merck & Co., Inc.

UG4C-54, P.O. Box 1000
PA 19454-2505 Upper Gwynedd
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. De patiënt is ten tijde van het screeningbezoek (bezoek 1) minimaal 12 jaar en maximaal 17 jaar oud.

2. De patiënt weegt ≥ 20 kg.

3. De patiënt is of:

a. vruchtbaar en stemt voor de geplande onderzoeksduur in met absolute onthouding* of met het gebruik (of door de partner) van een van de vermelde zeer effectieve methoden voor geboortebeperving: hormonale anticonceptiva (de 'pil'), spiraaltje (IUD), condooms, pessarium en/of vasectomie. Toepassing van barrièremiddelen (condoom of pessarium) moet altijd worden aangevuld met het gebruik van een zaaddodend middel. Volledige bijzonderheden met betrekking tot eisen ten aanzien van anticonceptie worden uiteengezet in rubriek 3.2.3.2. van het protocol.

OF

b. niet vruchtbaar. Ten behoeve van dit protocol gelden de volgende definities:

Een vrouwelijke patiënt die niet vruchtbaar is, wordt gedefinieerd als:

*een vrouw die 1) nog niet menstrueert of 2) die ten minste zes weken geleden een dubbelzijdige oöfrectomie, hysterectomie of dubbelzijdige afbinding van de eileiders heeft ondergaan.

Een mannelijke patiënt die niet vruchtbaar is, wordt gedefinieerd als:

*een man die een succesvolle vasectomie heeft ondergaan. Een succesvolle vasectomie

wordt gedefinieerd als: 1) microscopische documentatie van azoöspermie of 2) een vasectomie meer dan twee jaar geleden zonder dat er een zwangerschap is ontstaan ondanks seksuele activiteit na de vasectomie.

* Als onthouding geen lokaal acceptabele methode van anticonceptie is, moet een andere zeer effectieve methode voor geboortebeperking worden toegepast.

4. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van migraine overeenkomstig de definities van de International Headache Society [IHS] voor migraine en voldoet aan de volgende criteria:

a. eenzijdige of dubbelzijdige migrainehoofdpijn, met of zonder aura;

b. een voorgeschiedenis van migraineaanvallen gedurende > 6 maanden en

c. meldingen van * 1 tot * 8 lichte, matige of ernstige migraineaanvallen per maand in de twee maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek (bezoek 1).

5. De patiënt kan het migrainedagboek invullen en is bereid de beoordelingen voorafgaand aan het onderzoek te ondergaan. Patiënten die bij het lezen hulp nodig hebben, moeten door een volwassene worden geholpen; de patiënt geeft echter zelf de werkelijke antwoorden op de vragen betreffende de pijnschaal in het migrainedagboek.

6. De ouder of voogd en de patiënt stemmen in met de deelname van de patiënt aan het onderzoek, zoals blijkt uit de handtekening van de ouder/voogd op het toestemmingsformulier en de instemming door de patiënt.

7. Voor patiënten die profylactische medicatie voor migraine innemen, geldt dat het behandelingschema al gedurende ten minste drie maanden voorafgaand aan bezoek 1 stabiel is.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De patiënte is zwanger (positieve *-hCG-test in serum bij het screeningsbezoek) of geeft borstvoeding, of verwacht binnen de geplande duur van de onderzoeksdeelname zwanger te worden.

2. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van overwegend lichte migraineaanvallen of de migraine verdwijnt doorgaans vanzelf binnen twee uur.

3. De patiënt heeft basilaire of hemiplegische migrainehoofdpijn (zie bijlage 6.2 voor diagnostische richtlijnen voor basilaire vormen van migraine).

4. De patiënt heeft > 15 hoofdpijndagen per maand OF heeft medicatie voor acute hoofdpijn ingenomen op meer dan tien dagen per maand in een van de drie maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek.

5. De patiënt heeft, volgens de onderzoeker, klinische aanwijzingen, laboratorium- of ecg-aanwijzingen voor ongereguleerde hypertensie, ongereguleerde diabetes, hiv-infectie, een neoplastische aandoening of een andere ernstige pulmonale, renale, hepatische, endocriene, neurologische of andere systemische ziekte (bijv. epilepsie, systemische lupus erythematoses, ziekte van Kawasaki, homozygote sikkelcelanemie, recidiverende syncope).

6. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van of klinische aanwijzingen voor een van de volgende aandoeningen: congenitale hartaandoening (vermoed of bevestigd), atherosclerotische aandoening, voorgeschiedenis van cerebrovasculaire pathologie waaronder beroerte (cerebrovasculair accident), Prinzmetal-angina pectoris, hartritmestoornissen waarvoor medicatie noodzakelijk is en hypertensie gezien de leeftijd.

7. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van of actuele aanwijzingen voor een klinisch

ernstige ziekte die, volgens de onderzoeker, de resultaten van het onderzoek kan vertroebelen [bijv. chronische pijnsyndromen (d.w.z. een aandoening die dagelijks gebruik van opiaten noodzakelijk maakt), een ernstige psychiatrische diagnose als schizofrenie, bipolaire stoornis, ernstige depressie], die de interpretatie van de onderzoeksresultaten compliceert, die kan interfereren met de deelname van de patiënt voor de volledige duur van het onderzoek of een bijkomend buitensporig risico vormt voor de patiënt.

8.De patiënt blijkt overgevoelig te zijn voor rizatriptan of heeft een ernstig ongewenst voorval doorgemaakt in respons op rizatriptan.

9.De patiënt blijkt overgevoelig te zijn voor of heeft een ernstig ongewenst voorval doorgemaakt in respons op drie of meer farmacologische klassen geneesmiddelen (receptplichtig of vrij verkrijgbaar).

10.De patiënt heeft, volgens de onderzoeker, onvoldoende verlichting van de door migraine veroorzaakte pijn ervaren bij behandeling met twee of meer toereikende kuren met 5HT1-agonisten.

11.De patiënt heeft een recente voorgeschiedenis (in het afgelopen jaar) of actuele aanwijzingen voor geneesmiddel- of alcoholmisbruik of is een 'recreatiegebruiker' van illegale drugs.

12.De patiënt gebruikt momenteel monoamineoxidaseremmers, methysergide of propranolol en kan gedurende de vereiste tussenpozen het gebruik van deze geneesmiddelen niet stopzetten.

13.De patiënt neemt momenteel deel aan een onderzoek naar een verbinding of hulpmiddel die/dat in de onderzoeksfase verkeert of heeft hieraan deelgenomen in de 30 dagen na het screeningsbezoek. (Hiertoe behoren onderzoeken waarin commercieel verkrijgbare verbindingen of hulpmiddelen ten behoeve van onderzoeksdoeleinden worden gebruikt, bijv. nieuwe indicaties). Let op: patiënten die aan het onderzoek naar de acute werkzaamheid (rizatriptan Protocol 082) deelnamen, mogen binnen 30 dagen na voltooiing van het acute onderzoek wel aan dit onderzoek deelnemen.

14.De patiënt heeft bij screening volgens onderstaande richtlijnen afwijkende laboratoriumwaarden of volgens de onderzoeker andere klinisch significante, onverklaarde laboratoriumafwijkingen:

a.ASAT > 1,5 x bovengrens van de normaalwaarde

b.ALAT > 1,5 x bovengrens van de normaalwaarde

c.Totaal bilirubine > 1,5 x bovengrens van de normaalwaarde

d.Serumcreatinine > 1,5 x bovengrens van de normaalwaarde

15.De patiënt is wettelijk of geestelijk onbekwaam.

16.De patiënt heeft (volgens de onderzoeker) een zware operatie ondergaan in de 30 dagen na aan het screeningsbezoek of heeft in de 8 weken na ondertekening van het toestemmingsformulier bloedproducten afgestaan of flebotomie ondergaan van > 300 ml, of is van plan bloedproducten af te staan of bloedproducten te ontvangen in de 30 dagen na het screeningsbezoek en tijdens het onderzoek.

17.De patiënt is waarschijnlijk niet in staat de onderzoeksprocedures na te leven, afspraken na te komen of is van plan tijdens het onderzoek te verhuizen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-03-2010
Aantal proefpersonen:	27
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Rizatriptan
Generieke naam:	MAXALT
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)

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	EUCTR2009-016375-30-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01004263
CCMO	NL30631.075.09