

Een wereldwijd uitgevoerde, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, klinische studie met parallelle groepen ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van rizatriptan voor de acute behandeling van migraine bij kinderen en adolescenten

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

Het doel van dit onderzoek is nagaan of de onderzoeksmedicatie MK-0462 (rizatriptan) veilig is 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-OMON34773

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

082- 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

1. De werkzaamheid van rizatriptan evalueren ten opzichte van placebo in de behandeling van acute migraine, zoals gemeten door pijn vrij zijn binnen 2 uur bij migrainepatiënten tussen 12 en 17 jaar die historisch gezien geen bevredigende reactie op behandeling met NSAID's of APAP hebben.
2. De veiligheid en verdraagbaarheid van rizatriptin evalueren bij kinderen met migraine tussen de 12-17 jaar die historisch gezien geen bevredigende reactie hebben op behandeling met NSAID's of APAP.

Secundaire uitkomstmaten

1. De werkzaamheid van rizatriptan evalueren ten opzichte van placebo in de behandeling van acute migraine, zoals gemeten door pijn verlichting binnen 2 uur bij migrainepatiënten tussen 12 en 17 jaar die historisch gezien geen bevredigende reactie op behandeling met NSAID's of APAP hebben.
2. De werkzaamheid van rizatriptan evalueren ten opzichte van placebo in de behandeling van acute migraine, zoals gemeten door pijn vrij zijn binnen 2 uur

bij migrainepatiënten tussen 6 en 17 jaar die historisch gezien geen bevredigende reactie op behandeling met NSAID's of APAP hebben.

3. De werkzaamheid van rizatriptan evalueren ten opzichte van placebo in de behandeling van acute migraine, zoals gemeten door pijn verlichting binnen 2 uur bij migrainepatiënten tussen 6 en 17 jaar die historisch gezien geen bevredigende reactie op behandeling met NSAID's of APAP hebben.

4. De werkzaamheid van rizatriptan evalueren ten opzichte van placebo in de behandeling van acute migraine bij migrainepatiënten tussen 6 en 17 jaar die historisch gezien geen bevredigende reactie op behandeling met NSAID's of APAP hebben.

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 10 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.

5-HT_{1B/1D}-agonisten (triptanen) worden voorgeschreven voor en gebruikt door pediatrie migrainepatiënten, maar er zijn slechts zeer beperkte systematisch verzamelde gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid ervan in deze populatie. In twee goed gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd met 5 mg rizatriptan bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot en met 17 jaar kon geen statistisch significant verschil worden aangetoond tussen de behandelingen ten aanzien van het primaire eindpunt (2 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 gewicht, in die zin dat zwaardere kinderen vaker een slechtere uitkomst vertoonden. Deze bevindingen duiden erop dat bij de oudere en zwaardere kinderen de blootstelling gebaseerd op het gewicht 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 (ODT) aan pediatrische migrainepatiënten met een gewicht van 20-39 kg of 10 mg rizatriptan ODT aan pediatrische migrainepatiënten met een gewicht ≥ 40 kg gelijk was aan die 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 werkzaamheid en veiligheid van rizatriptan bij pediatrische migrainepatiënten van 6 tot en met 17 jaar. Er zijn momenteel twee orale formuleringen van rizatriptan beschikbaar: een vaste tablet en een orodispergeerbare tablet (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 en migraine kan verlichten of verminderen bij de onderzoekspopulatie.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind (met blinding in het centrum), placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen. De patiënten zullen een enkelvoudige migraineaanval in twee fasen behandelen, waarbij fase 1 dient om vast te stellen welke patiënten niet reageren op placebo; deze niet-respondenten stappen vervolgens over op fase 2. In fase 1 worden patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 20:1 naar placebo of rizatriptan, waarbij de randomisatie wordt gestratificeerd naar de leeftijd (6 tot en met 11 jaar oud vs. 12 tot en met 17 jaar oud). De patiënten nemen de onderzoeksmedicatie in binnen 30 minuten na het begin van een kwalificerende migraineaanval. Na 15 minuten bellen de patiënten in op het interactieve stemresponssysteem

(IVR-systeem) om het intensiteitsniveau van hun pijn te melden. Patiënten die lichte pijn of geen pijn melden (d.w.z. respondenten), worden geïnstrueerd geen verdere onderzoeksmedicatie in te nemen. Patiënten die matige of hevige pijn melden (d.w.z. niet-respondenten), worden geïnstrueerd onderzoeksmedicatie in fase 2 in te nemen. Niet-respondenten op placebo in fase 1 worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar rizatriptan of placebo, waarbij de randomisatie wordt gestratificeerd naar de leeftijd (6 tot en met 11 jaar oud vs. 12 tot en met 17 jaar oud) en de intensiteit van de migraine zoals gemeld 15 minuten na toediening van de dosis in stadium 1 (matig versus ernstig). De intensiteit van de migraine die 15 minuten na de dosis in stadium 1 wordt gemeld, wordt voor fase 2 als de baselinewaarde voor de pijnintensiteit gebruikt. Niet-respondenten op rizatriptan in fase 1 worden ingedeeld bij toediening van placebo in fase 2.

Een kwalificerende migraineaanval wordt gedefinieerd als migraine van lichte, matige of hevige intensiteit en de behandeling met onderzoeksmedicatie blijft beperkt tot settings waar de onderzoeksprocedures kunnen worden nageleefd (zie voor verdere bijzonderheden rubriek 3.2.3.6.1. Kwalificerende migraine). Op vooraf aangegeven tijdpunten vullen patiënten een migrainedagboek op papier in om de werkzaamheid en verdraagbaarheid te beoordelen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De behandeling bestaat uit twee fases: De behandeling in fase 1 moet binnen 30 minuten na aanvang van een kwalificerende migraine worden ingenomen. De behandeling in fase 2 moet onmiddellijk worden toegediend na bevestiging door het IVR-systeem voor fase 2 (vlak na de respons 15 minuten na de dosis voor fase 1).

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)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. De patiënt is minimaal 6 jaar en maximaal 17 jaar oud bij het screeningsbezoek (bezoek 1).
2. De patiënt weegt ≥ 20 kg.
3. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van migraine zoals gedefinieerd door definities van de International Headache Society [IHS-Bijlage 6.1, 6.3] voor migraine en voldoet aan de volgende criteria:

- a. eenzijdige of dubbelzijdige migrainehoofdpijn, met of zonder aura;
 - b. een voorgeschiedenis van migraineaanvallen van meer dan 6 maanden;
 - c. meldingen van * 1 tot * 8 matige of ernstige migraineaanvallen per maand in de 2 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek (bezoek 1). Dit omvat tevens aanvallen die vroegtijdig werden behandeld, toen de pijn nog licht was, maar die naar het oordeel van de patiënt zonder behandeling zouden zijn verergerd tot matig of hevig;
 - d. de duur van een typische onbehandelde migraineaanval (die slaap onmogelijk maakt) is * 3 uur.
4. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van migraine met of zonder aura gedurende meer dan 6 maanden
5. 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 geboortebeperking: hormonale anticonceptiva (de 'pil'), spiraaltje (IUD), condooms, pessarium, 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 6 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 2 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.
6. De patiënt is bereid ten minste 2 uur na toediening van de eerste dosis onderzoeksmedicatie wakker te blijven.
7. De patiënt heeft, volgens de onderzoeker, onvoldoende verlichting van de door migraine veroorzaakte pijn ervaren bij behandeling met NSAID's of APAP.
8. 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 de werkelijke schriftelijke antwoorden op de vragen betreffende de pijnschaal in het migrainedagboek.
9. 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.
10. Voor patiënten die profylactische medicatie voor migraine innemen, geldt dat het behandelingschema stabiel is en al gedurende ten minste 3 maanden voorafgaand aan bezoek 1 wordt ingenomen.

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 is een vrouw die verwacht binnen de geplande duur van de onderzoeks deelname zwanger te worden.
2. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van overwegend lichte migraineaanvallen of de migraine verdwijnt doorgaans vanzelf binnen 2 uur.
3. De patiënt heeft basilaire of hemiplegische migrainehoofdpijn (zie bijlage 6.2 voor diagnostische criteria voor basilaire vormen van migraine).
4. De patiënt heeft > 15 hoofdpijndagen per maand OF heeft medicatie voor acute hoofdpijn ingenomen op meer dan 10 dagen per maand in een van de 3 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 erythematodes, ziekte van Kawasaki, homozygote sikkelcelanemie, recidiverende syncope).
6. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van of klinische aanwijzingen voor een congenitale hartaandoening (vermoed of bevestigd), atherosclerotische aandoening, voorgeschiedenis van cerebrovasculaire pathologie waaronder beroerte (cerebrovasculair accident), Prinzmetal-angina pectoris, hartritmestoornissen waarvoor medicatie noodzakelijk is of 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, interfereert 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 en vrij verkrijgbaar).
10. De patiënt heeft onvoldoende verlichting van de door migraine veroorzaakte pijn ervaren bij eerdere 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 met een verbinding of hulpmiddel die/dat in de onderzoeksfase verkeert of heeft hieraan deelgenomen binnen 30 dagen na het screeningsbezoek. (Hiertoe behoren onderzoeken waarin commercieel verkrijgbare

verbindingen of hulpmiddelen ten behoeve van onderzoeksdoeleinden worden gebruikt, bijv. nieuwe indicaties).

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

- a. ASAT > 1,5 × bovengrens van de normaalwaarde
- b. ALAT > 1,5 × bovengrens van de normaalwaarde
- c. Totaal bilirubine > 1,5 × bovengrens van de normaalwaarde
- d. Serumcreatinine > 1,5 × bovengrens van de normaalwaarde

15. De patiënt is wettelijk of geestelijk onbekwaam.

16. De patiënt heeft (volgens de onderzoeker) een zware operatie ondergaan binnen 30 dagen na het screeningsbezoek of heeft in de 8 weken voor ondertekening van het formulier voor geïnformeerde toestemming bloedproducten afgestaan of flebotomie ondergaan van > 300 ml, of is van plan bloedproducten af te staan of bloedproducten te ontvangen binnen 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
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-04-2010
Aantal proefpersonen:	39
Type:	Verwachte 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:	15-02-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2011
Soort:	Amendement
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	EUCTR2009-016374-32-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01001234
CCMO	NL30596.075.09