

Gerandomiseerd gecontroleerd klinisch wetenschappelijk onderzoek met Lasmiditan bij vier migraineaanvallen

Gepubliceerd: 19-09-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Primaire: • Vaststellen in hoeverre lasmiditan in twee verschillende doseringen leiden tot eliminatie van de hoofdpijn bij migraine ten opzichte van placebo • Vaststellen hoe consequent de respons is op lasmiditan in twee verschillende doseringen ten...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48626

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

H8H-MC-LAIJ

Aandoening

- Hoofdpijnen

Synoniemen aandoening

Hoofdpijn; migraine

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eli Lilly

Overige ondersteuning: Eli Lilly

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gerandomiseerd, Lasmiditan, Migraine, Placebo gecontroleerd

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Het deel patiënten per groep dat twee uur na de toediening pijnvrij is (gedefinieerd als: van lichte, matige of ernstige hoofdpijn naar geen) bij de eerste aanval
- Het deel patiënten per groep dat twee uur na de toediening pijnvrij is (gedefinieerd als: van lichte, matige of ernstige hoofdpijn naar geen) bij minstens twee van drie aanvallen

Secundaire uitkomstmaten

- Het deel patiënten per groep dat zich volgens de PGI-C twee uur na de toediening bij de eerste aanval zeer veel beter of veel beter voelt
- Gemiddelde HRQoL-score voor de domeinen sociaal functioneren, migrainesymptomen, en gevoelens/gedachten, bij elke groep gemeten met de 24-uurs MQoLQ, 24 uur na de eerste toediening van onderzoeksmiddel tijdens de eerste aanval
- Het deel patiënten per groep dat twee uur na de toediening vrij is van het MBS bij de eerste aanval
- Het deel patiënten per groep dat twee uur na de eerste dosering pijnverlichting ervaart (gedefinieerd als: van matige of ernstige hoofdpijn naar lichte of geen; en van lichte hoofdpijn naar geen) bij de eerste aanval.
- Het deel patiënten per groep dat 24 uur en 48 uur aanhoudend vrij van pijn is bij de eerste aanval, gedefinieerd als pijnvrij na 2 en 24 uur,

respectievelijk 2 en 48 uur en zonder reddingsmedicatie

- Het deel patiënten per groep dat binnen 24 uur na behandeling bij de eerste aanval reddingsmedicatie tegen migraine nodig heeft
- Het deel patiënten per groep dat twee uur na de toediening bij de eerste aanval vrij is van bijkomende symptomen van migraine, waaronder elk van de volgende: fonofobie, fotofobie, misselijkheid en braken
- Het deel patiënten per groep bij wie de migraine bij de eerste aanval na 24 en 48 uur heroptreedt, gedefinieerd als terugkeer van elke vorm van hoofdpijn bij patiënten die na 2 uur pijnvrij waren.
- Het deel patiënten per groep en op elk meettijdstip dat na de dosering van het onderzoeksmiddel bij de eerste aanval vrij is van pijn, pijnverlichting ervaren, vrij is van het MBS en geen beperkingen in het functioneren heeft
- De gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline in de totale score en in de scores per item op de MIDAS-schaal, in elke groep aan het eind van het onderzoek
- Het deel patiënten per groep dat volgens het betreffende item twee uur na de toediening bij de eerste aanval geen beperking heeft
- Het deel patiënten per groep die tevreden zijn met hun behandeling bij EoS, zoals gemeten uit een 4-item vragenlijst
- De gemiddelde verandering in gezondheidstoestand ten opzichte van de baseline per groep volgens de EQ-5D-5L, 24 uur na de toediening bij de eerste aanval
- Het deel patiënten per groep dat twee uur na de toediening pijnverlichting ervaart (gedefinieerd als: van matige of ernstige hoofdpijn naar lichte of geen; en van lichte hoofdpijn naar geen) bij minstens twee van drie aanvallen

- Het deel patiënten per groep dat twee uur na de toediening pijnvrij is (gedefinieerd als: van lichte, matige of ernstige hoofdpijn naar geen) bij minstens drie van de vier aanvallen
- Het deel patiënten per groep dat twee uur na de toediening pijnverlichting ervaart (gedefinieerd als: van matige of ernstige hoofdpijn naar lichte of geen; en van lichte hoofdpijn naar geen) bij minstens drie van vier aanvallen
- Het deel per groep van migraineaanvallen bij menstruerende vrouwen in een periode van vijf dagen, beginnend vanaf 2 dagen voor de menstruatie, waarbij twee uur na de toediening eliminatie van de migraine-hoofdpijn, pijnverlichting of eliminatie van het MBS optreedt
- Het deel van patiënten per groep dat volledig vrij is van migraine, gedefinieerd als geen pijn en geen bijkomende symptomen van migraine twee uur na de toediening bij de eerste aanval
- Het deel van patiënten per groep bij wie twee uur na toediening van een tweede toediening van het onderzoeksmiddel als reddingsmedicatie eliminatie van pijn, pijnverlichting of eliminatie van het MBS optreedt bij de eerste aanval waarbij het onderzoeksmiddel als redding wordt gebruikt
- Het deel van patiënten per groep bij wie twee uur na toediening van een tweede dosering van het onderzoeksmiddel vanwege heroptredende migraine eliminatie van pijn, pijnverlichting of eliminatie van het MBS optreedt bij de eerste aanval waarbij het onderzoeksmiddel als middel bij heroptreden werd gebruikt
- Het deel patiënten per groep dat twee uur na de toediening vrij is van het MBS bij twee van drie aanvallen

- Gemiddelde HRQoL-score voor de domeinen functioneren op het werk en energie/vitaliteit, bij elke groep gemeten met de 24-uurs MQoLQ, 24 uur na de toediening bij de eerste aanval
- Gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline van de HCRU in elke groep
- De delen van de patiënten die niet op triptanen reageren per groep bij wie twee uur na de eerste toediening bij de eerste aanval eliminatie van pijn, verlichting van pijn of eliminatie van het MBS optreedt; consequent is gedefinieerd als eliminatie van pijn bij twee van drie aanvallen
- De delen van patiënten bij wie twee uur na de toediening van een lage dosering lasmiditan bij aanvallen eliminatie van pijn, verlichting van pijn of eliminatie van het MBS en geen beperking in het functioneren optreedt, en de PGI-C-uitslag zeer veel beter of veel beter luidt versus placebo
- De tijdsduur tot aanmerkelijke verlichting en de tijdsduur tot afwezigheid van pijn in elke groep bij elke aanval

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Migraine is een veelvoorkomende neurologische aandoening die in de 2010 Global Burden of Disease survey door de World Health Organization (WHO) is genoteerd als 1 van de 7 meest beperkende aandoeningen en de derde meest voorkomende ziekte ter wereld bij zowel mannen als vrouwen (Steiner et al.2013).

Hoewel de acute behandeling van migraine is verbeterd door de komst van triptanen, zijn er nog steeds ook patiënten voor wie geen goede behandeling bestaat. Uit een recente analyse van de American Migraine Prevalence and Prevention study bleek dat 40% van de patiënten met periodieke migraine significante onbeantwoorde behoeften heeft; de frequentste klachten waren beperking in het functioneren door de hoofdpijn (19%) en ontevredenheid met de bestaande medicatie (15%) (Buse et al. 2012).

Lasmiditan is een zeer selectieve, centraal doordringende 5-hydroxytryptamine (5-HT [serotonine])-1F-receptoragonist met hoge affiniteit en zonder significante farmacologische activiteit bij de 5-HT_{1B}- en de 5-HT_{1D}-receptor. De scheikundige structuur en het farmacologische profiel wijken sterk af van die van triptanen - de huidige standaard behandeling voor acute migraine, ontwikkeld vanwege hun vaatvernauwende eigenschappen (Humphrey et al. 1990; Goadsby 2009; Mitsikostas & Tfelt-Hansen 2012). Uit wetenschappelijke gegevens valt op te maken dat lasmiditan een therapeutische werking heeft bij de behandeling van migraine door stimulering van het vrijkomen van neuropeptiden en inhibitie van pijnroutes waaronder die van de nervus trigeminus (Labastida-Ramírez et al. 2017) en zonder vasoconstrictie in de kransslagaderen bij mensen (Ramadan et al. 2003).

Het onderzoek H8H-MC-LAIJ is een prospectief, multicenter, dubbelblind gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase-3-onderzoek met aangepaste parallelle groepen van volwassen patiënten met migraine met of zonder aura's. De patiënten hebben sinds minimaal een jaar migraine in de voorgeschiedenis met 3 tot 8 migraineaanvallen per maand en hebben beperkingen in het functioneren door migraine blijkens een (MIDAS) score >11 op de Migraine

Doel van het onderzoek

Primaire:

- Vaststellen in hoeverre lasmiditan in twee verschillende doseringen leiden tot eliminatie van de hoofdpijn bij migraine ten opzichte van placebo
- Vaststellen hoe consequent de respons is op lasmiditan in twee verschillende doseringen ten opzichte van placebo

Secundaire:

- Vaststellen in hoeverre lasmiditan in twee verschillende doseringen effect hebben op de PGI-C ten opzichte van placebo
- Vaststellen in hoeverre lasmiditan in twee verschillende doseringen effect hebben op de HRQoL tijdens een acute migraineaanval ten opzichte van placebo
- Vaststellen in hoeverre lasmiditan in twee verschillende doseringen leiden tot eliminatie van het MBS ten opzichte van placebo
- Vaststellen in hoeverre lasmiditan in twee verschillende doseringen leiden tot pijnverlichting ten opzichte van placebo
- Vaststellen in hoeverre lasmiditan in twee verschillende doseringen leiden tot blijvende eliminatie van de pijn ten opzichte van placebo
- De noodzaak van reddingsmedicatie meten na gebruik van lasmiditan in twee verschillende doseringen vergeleken met placebo
- Vaststellen in hoeverre lasmiditan in twee verschillende doseringen na twee uur leiden tot eliminatie van de bijkomende symptomen van migraine in vergelijking met placebo
- De kans op terugval van migraine meten bij patiënten die met lasmiditan in twee verschillende doseringen zijn behandeld ten opzichte van placebo
- Het tijdsverloop onderzoeken van de werkzaamheid van lasmiditan in twee

verschillende doseringen ten opzichte van placebo

- Vaststellen in hoeverre lasmiditan in twee verschillende doseringen effect hebben op beperkingen in het functioneren door migraine vergeleken met placebo
- Vaststellen in hoeverre lasmiditan in twee verschillende doseringen effect hebben op beperkingen in het functioneren tijdens de migraineaanvallen vergeleken met placebo
- Vaststellen in hoeverre lasmiditan in twee verschillende doseringen effect hebben op de behandelingstevredenheid, vergeleken met placebo
- Vaststellen in hoeverre lasmiditan in twee verschillende doseringen effect hebben op de gezondheidstoestand vergeleken met placebo
- Vaststellen hoe consequent de hoofdpijn bij migraine wordt verlicht door lasmiditan in twee verschillende doseringen bij twee van drie aanvallen ten opzichte van placebo
- Vaststellen hoe consequent de respons op lasmiditan in twee verschillende doseringen is bij drie van de vier aanvallen ten opzichte van placebo
- Vaststellen hoe consequent de hoofdpijn bij migraine wordt verlicht door lasmiditan in twee verschillende doseringen ten opzichte van de controlegroep
- Onderzoeken in hoeverre en hoe consequent lasmiditan werkzaam is bij mensen die niet op triptanen reageren

Exploratorisch:

- Onderzoeken in hoeverre lasmiditan, vergeleken met placebo, bij vrouwen effect heeft, op basis van de migrainepijn en bijkomende symptomen, op migraineaanvallen rond de menstruatie bij vrouwen
- Onderzoeken in hoeverre lasmiditan leidt tot volledig vrij zijn van migraine
- Onderzoeken hoe consequent lasmiditan na 2 uur het MBS elimineert bij twee van drie aanvallen
- Onderzoeken in hoeverre lasmiditan van invloed is op de HRQoL bij de domeinen functioneren op het werk en energie/vitaliteit tijdens een acute migraineaanval
- Onderzoeken in hoeverre lasmiditan van invloed is op de HCRU
- De werkzaamheid onderzoeken van lasmiditan in lage dosering
- Onderzoeken welk effect lasmiditan heeft op de tijdsduur tot aanmerkelijke verlichting en de tijdsduur tot afwezigheid van pijn

Onderzoeksopzet

Het onderzoek H8H-MC-LAIJ is een prospectief, multicenter, dubbelblind gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase-3-onderzoek met aangepaste parallelle groepen van volwassen patiënten met migraine met of zonder aura's. De patiënten hebben sinds minimaal een jaar migraine in de voorgeschiedenis met 3 tot 8 migraineaanvallen per maand en hebben beperkingen in het functioneren door migraine blijkens een (MIDAS) score >11 op de Migraine.

Eén behandelgroep krijgt de eerste dosis lasmiditan bij vier aanvallen, één behandelgroep krijgt de tweede dosis lasmiditan bij vier aanvallen en een controlegroep krijgt placebo bij drie aanvallen en een dosis lasmiditan bij één aanval. De controlegroep bestaat uit twee subgroepen (1:1) waarvan de groepen

lasmiditan krijgen bij verschillende aanvallen

De patiënten wordt verzocht ambulant bij vier migraine-aanvallen het onderzoeksmiddel te gebruiken. De patiënten krijgen de juiste doses mee voor de behandeling van alle vier de aanvallen, plus vier extra doses om te gebruiken als reddingsmiddel of bij heroptredende migraine bij alle vier de aanvallen. De deelname van elke patiënt bestaat uit een screeningsbezoek (Afspraak 1) gevolgd door een randomisatiebezoek (Afspraak 2) 3 tot 30 dagen na de screening, een Behandelperiode van maximaal 16 weken met belafspraken en één afspraak op de onderzoekslocatie, en een End-of-Study-bezoek (EoS) minimaal 7 dagen na de behandeling van de laatste migraineaanval (of 4 maanden $\pm$ 2 weken na Afspraak 2).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deze studie omvat de behandeling met lasmiditan of placebo via de mond toegediend voor migrainehoofdpijn met matige tot ernstige intensiteit. Elke dosis zal bestaan uit 3 tabletten voor de behandeling van een enkele migraineaanval. Patiënten worden gerandomiseerd in een verhouding van 1: 1: 1 tot elk van de 2 dosisgroepen van lasmiditan en de controlegroepen. De doses zullen worden toegediend voor migraine-aanvallen van matige tot ernstige intensiteit. Bij de eerste randomisatie krijgt een ieder ook een tweede dosis mee die zo nodig binnen 2 tot 24 uur na de eerste dosis mag worden genomen als reddingsmiddel (hoofdpijn niet verdwenen na 2 uur) of heroptredende migraine (hoofdpijn is na 2 uur weg maar komt na 2 uur ook weer terug). Alle patiënten die in eerste instantie aan de placebogroep worden toegewezen, krijgen ook voor de tweede dosis placebo; wie gerandomiseerd is naar lasmiditan wordt gerandomiseerd (2:1) naar ofwel dezelfde dosis lasmiditan als tweede middel ofwel placebo. Ook mogen patiënten als reddingsmiddel of bij heroptreden hun eigen middel gebruiken mits niet uitgesloten; niet toegestaan is het gebruik van triptanen, ergotamine, opioïden of barbituraten binnen 24 uur na het nemen van het onderzoeksmiddel.

Inschatting van belasting en risico

Van lasmiditan is aangetoond dat het werkzaam is bij de behandeling van acute migraine met en zonder aura bij volwassenen. Bij klinische wetenschappelijke fase-3-onderzoeken bleek lasmiditan statistisch significant beter dan placebo te presteren op de primaire eindpunten, waaronder eliminatie van pijn en van het MBS twee uur na het nemen van het onderzoeksmiddel.

Lasmiditan werd in het algemeen goed verdragen. De meest voorkomende TEAE*s in elke lasmiditan-groep waren duizeligheid, paresthesie, somnolentie, vermoeidheid en misselijkheid. Deze TEAE*s waren grotendeels licht tot matig van ernst en zelf-limiterend. Bij een onderzoek met gezonde vrijwilligers en een autorijd-simulator op een computer ging lasmiditangebruik bij alle doseringen samen met beperkingen in de rijvaardigheid. In het informed-consentformulier (ICF) is dan ook aangegeven dat patiënten het

besturen van auto's, bedienen van grote machines en soortgelijke activiteiten dienen te beperken na het nemen van het onderzoeksmiddel. Op basis van de statistisch significante en klinisch relevante effecten van lasmiditan bij de behandeling van acute migraine bij volwassenen, en het feit dat aan veiligheidsrisico's alleen algemene licht tot matig ernstige en voorbijgaande tolerantieproblemen optreden, vormt de positieve risico-/voordeelafweging van lasmiditan voldoende onderbouwing voor de uitvoering van dit onderzoek ter nadere beoordeling van, en een beter inzicht in de werkzaamheid, coherentie en veiligheid van lasmiditan bij vier migraineaanvallen.

Meer informatie over de bekende en verwachte voordelen, risico's, ernstige bijwerkingen (SAE's) en redelijkerwijs te verwachten bijwerkingen (AE's) van lasmiditan staat in de brochure voor de onderzoeker.

Contactpersonen

Publiek

Eli Lilly

Eastgate Road 11
Cork T45 KD39
IE

Wetenschappelijk

Eli Lilly

Eastgate Road 11
Cork T45 KD39
IE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- een aanvaardbare leeftijd om geïnformeerde toestemming te geven volgens de lokale wetgeving en zijn ten minste 18 jaar oud op het moment van screening (bezoek 1) met migraine met of zonder aura die voldoet aan de IHS-diagnostische criteria 1.1 of 1.2.1
- geschiedenis van invaliderende migraine gedurende minstens 1 jaar
- migraine begint vóór de leeftijd van 50 jaar
- voorgeschiedenis van 3 tot 8 migraineaanvallen per maand (<15 hoofdpijndagen per maand) gedurende de afgelopen 3 maanden
- MIDAS score ≥ 11
- in staat en bereid om een eDiary in te vullen om de details van elke migraineaanval vast te leggen behandeld met studiemedicijn
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een zeer effectieve vorm van anticonceptie gebruiken (dat wil zeggen, één met minder dan 1% kans op falen), zoals een combinatie van orale anticonceptiemiddelen, geïmplanteerde/ geïnjecteerde anticonceptiemiddelen, intra-uteriene middelen, of een steriele partner tot 30 dagen na de laatste dosis van studiemedicatie..
- Akkoord geven om geen persoonlijke medische gegevens of informatie met betrekking tot de studie op een website of sociale-mediasite te plaatsen totdat de volledige studie is voltooid.
- In staat en bereid om ondertekende informed consent te geven

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- bekende overgevoeligheid voor lasmiditan of voor een van de hulpstoffen van lasmiditan orale tabletten
- verhoogd risico op aanvallen
- voorgeschiedenis van terugkerende duizeligheid en/of duizeligheid
- geschiedenis van diabetes mellitus met complicaties
- geschiedenis van orthostatische hypotensie met syncope
- significante nier- of leverfunctiestoornissen
- patiënten die een risico lopen op zelfmoord
- meer dan 15 hoofdpijndagen per maand in het afgelopen jaar
- gebruik van meer dan 3 doses per maand ofwel opioïden of barbituraten
- initiatie of een verandering in gelijktijdige medicatie om de frequentie van migraine-episodes binnen 3 maanden voorafgaand aan Screening te verminderen
- vrouwelijke patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven
- geschiedenis van drugs of alcoholmisbruik/afhankelijkheid binnen 1 jaar voorafgaand aan

bezoek1

- een acute, ernstige of instabiele medische aandoening hebben, of een voorgeschiedenis of aanwezigheid van enige andere medische ziekte
- Medische conditie of klinische laboratoriumtest die, naar het oordeel van de onderzoeker, de deelnemer ongeschikt maakt voor de studie.
- Momenteel ingeschreven in een ander klinisch onderzoek met een onderzoeksproduct
- Verwanten of medewerkers die rechtstreeks rapporteren aan de onderzoeker.
- Deelnemers die medewerkers van de sponsor zijn.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	03-09-2019
Aantal proefpersonen:	37
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Lasmiditan
Generieke naam:	Lasmiditan

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2020
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	EUCTR2018-001661-17-NL
CCMO	NL66927.075.18

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 10-07-2023

Datum eerste publicatie onderzoek
01-11-2021