

Een Fase 3, 12 Maanden Durend, Open-Labelonderzoek naar Lasmiditan bij Pediatriche Patiënten met Migraine

Gepubliceerd: 11-08-2020 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506724-85-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair doel- Evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van langdurig intermitterend gebruik van lasmiditan voor de acute...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49166

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

H8H-MC-LAHW (PIONEER-PEDS2)

Aandoening

- Hoofdpijnen

Synoniemen aandoening

Hoofdpijn; migraine

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eli Lilly

Overige ondersteuning: Eli Lilly

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Lasmiditan, Migraine, Pediatrie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Aard, aandeel en ernst van TEAE's door behandelde aanval.
- Aandeel stopzetting als gevolg van bijwerkingen.

Secundaire uitkomstmaten

- Percentage behandelde aanvallen met vrijheid van pijn, 2 uur na toediening voor elke periode van 3 maanden.
- Percentage behandelde aanvallen met verlichting van pijn, 2 uur na toediening voor elke periode van 3 maanden.
- Percentage behandelde aanvallen met vrijheid van het meest hinderlijke symptoom, 2 uur na toediening voor elke periode van 3 maanden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Migraine is een van de meest voorkomende neurologische aandoeningen in de pediatrie. Een migraine-aanval wordt gekenmerkt door intense pijn en verwante symptomen, en heeft daardoor een grote negatieve invloed op het dagelijks leven. Migraine kan bij kinderen en jongvolwassenen een negatieve impact hebben op het functioneren (waaronder het missen van schooldagen en slechtere academische prestaties) en de kwaliteit van leven.

Het doel van de behandeling van migraine in de pediatrische populatie is om de hoofdpijn snel en met minimale bijwerkingen te verhelpen, zodat kinderen hun normale activiteiten kunnen hervatten. Er zijn maar weinig positieve klinische onderzoeken naar acute geneesmiddelen voor de behandeling van migraine bij kinderen, vooral in de populatie van kinderen tot 12 jaar. Door een hoog responspercentage op placebo's en een korte aanvalsduur in deze populatie is de werkzaamheid van behandelingen lastiger aan te tonen.

Lasmiditan is een nieuwe therapie voor de acute behandeling van migraine.

Lasmiditan is een selectieve 5-HT_{1F}-receptor met een hoge affiniteit en centrale penetratie die specifiek voor de acute behandeling van migraine is ontwikkeld. Lasmiditan richt zich bewust op 5-HT_{1F}-receptoren op neuronen in het centrale en perifere trigeminale systeem, waardoor de afgifte van neuropeptiden daalt en de pijnroutes (inclusief de nervus trigeminus) worden onderdrukt (Nelson et al. 2010; Vila-Pueyo 2018). De structuur en het werkingsmechanisme van lasmiditan verschilt van andere benaderingen voor de acute behandeling van migraine, zoals triptanen. Lasmiditan heeft namelijk niet de vasoconstrictieve effecten van triptanen die het gevolg zijn van activiteit van de 5-HT_{1B}-receptor. Bij twee placebogecontroleerde, gerandomiseerde, fase 3-onderzoeken naar de werkzaamheid van lasmiditan bij een enkelvoudige migraine-aanval bij volwassenen werden een lage dosis, een gemiddelde dosis en een hoge dosis lasmiditan geassocieerd met een groter deel van de patiënten dat na 2 uur pijnvrij was en vrij was van de meest storende aan migraine gerelateerde symptomen (MBS; most bothersome symptoms) (Kuca et al. 2018; Goadsby et al. 2019). Lasmiditan kan therapeutisch voordeel opleveren voor kinderen en jongvolwassenen van minimaal 6 en maximaal 18 jaar.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506724-85-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair doel

- Evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van langdurig intermitterend gebruik van lasmiditan voor de acute behandeling van migraine bij pediatrische patiënten.

Belangrijk secundair doel

- Evaluatie van de werkzaamheid van intermitterend gedoseerde lasmiditan bij de behandeling van meerdere migraineaanvallen na verloop van tijd bij pediatrische patiënten.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, gerandomiseerde, open-label studie van 12 maanden bij kinderen en adolescenten met de diagnose migraine die eerder deelnamen aan en deelnamen aan onderzoek H8H-MC-LAHX (LAHX) of onderzoek H8H-MC-LAHV (LAHV). Deelnemers aan het onderzoek zullen worden gestratificeerd naar leeftijdsgroep (6 tot <12 jaar en 12 tot <18 jaar op basis van leeftijd op het moment van inschrijving voor onderzoek LAHX of LAHV) en gerandomiseerd in een verhouding van 1: 1 tot behandeling met op gewicht gebaseerde doses vergelijkbaar met gemiddelde dosis en hoge dosis blootstelling voor volwassenen. Tijdens een open-label behandelingsperiode van 12 maanden kunnen deelnemers aan de studie lasmiditan gebruiken om tot 8 migraineaanvallen per maand poliklinisch te behandelen. Dosering met lasmiditan, uitkomsten, gebruik van

gelijktijdige medicatie en bijwerkingen worden vastgelegd in een papieren dagboek. Reddingsmedicatie kan worden gebruikt vanaf 2 uur na toediening van lasmiditan. Patiënten mogen binnen een periode van 24 uur 1 dosis lasmiditan gebruiken. Deelnemers kunnen hun gebruikelijke behandeling gebruiken als ze ervoor kiezen om lasmiditan niet te gebruiken voor een individuele aanval

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers worden gerandomiseerd in een verhouding van 1: 1 bij aanvang van de studie tot behandeling met op gewicht gebaseerde doses die overeenkomen met de gemiddelde dosis en de hoge dosis voor volwassenen (overal aangeduid als lasmiditan middelgrote dosis en lasmiditan hoge dosis). De dosis lasmiditan kan 1 keer worden verlaagd tijdens deelname aan het onderzoek in het geval van problemen met de verdraagbaarheid, na behandeling van ten minste 3 migraineaanvallen met de gerandomiseerde dosis (zie rubriek 6.6 van het protocol). Deelnemers aan het onderzoek kunnen lasmiditan gebruiken om tot 8 migraineaanvallen per maand poliklinisch te behandelen.

Inschatting van belasting en risico

Lasmiditan kan therapeutisch voordeel opleveren voor kinderen en jongeren met migraine. Lasmiditan is in de Verenigde Staten goedgekeurd voor de acute behandeling van migraine, met of zonder aura, bij volwassenen. Bij volwassenen met migraine met of zonder aura is aangetoond dat lasmiditan (lage dosis, gemiddelde dosis en hoge dosis) een effectieve behandeling is, gebaseerd op de primaire eindpunten van pijnvrijheid en vrijheid van het meest hinderlijke symptoom (geselecteerd uit misselijkheid, fotofobie, of fonofobie aan het begin van de migraineaanval) 2 uur na toediening (Kuca et al.2018; Goadsby et al.2019). Bijkomend bewijs van werkzaamheid werd waargenomen bij meerdere secundaire metingen van pijnverlichting (2 uur), aanhoudende pijnvrijheid (24 uur), functioneren (2 uur) en globale indruk van verandering door de patiënt (2 uur), evenals de tijd tot het begin van pijnverlichting, pijnvrijheid en vrijheid van bijbehorende symptomen.

In onderzoek LAHW krijgen pediatrische patiënten de mogelijkheid om gedurende 8 maanden maximaal 8 migraineaanvallen per maand te behandelen met lasmiditan. Patiënten zullen aanvankelijk gerandomiseerd worden om op gewicht gebaseerde doses te krijgen die vergelijkbaar zijn met blootstellingen van gemiddelde dosis en hoge doses bij volwassen patiënten. Patiënten kunnen echter 1 dosisaanpassing voor verdraagbaarheid vragen na behandeling van ten minste 3 migraineaanvallen met de gerandomiseerde dosis.

Als centraal penetrant en neurale actief medicijn wordt lasmiditangebruik geassocieerd met neurologische tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE's), met als meest voorkomende duizeligheid, paresthesie, slaperigheid, vermoeidheid, misselijkheid, hypo-esthesie en spierzwakte. Lasmiditan wordt over het algemeen goed verdragen en de overgrote meerderheid van bijwerkingen (AE's) is licht tot matig van ernst en van beperkte duur.

Meer informatie over de bekende en verwachte voordelen, risico's, ernstige

ongewenste voorvallen (SAE's) en redelijkerwijs verwachte bijwerkingen van lasmiditan is te vinden in de Investigator's Brochure (IB).

Contactpersonen

Publiek

Eli Lilly

Island House, Eastgate Business Park, Little Island na
Cork Co.
NL

Wetenschappelijk

Eli Lilly

Island House, Eastgate Business Park, Little Island na
Cork Co.
NL

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)

Soort patiënt en kenmerken van de ziekte

[1] De patiënt is tussen de 6 en 18 jaar oud ten tijde van deelname aan

onderzoeken LAHX en LAHV.

[2] De patiënt heeft een lichaamsgewicht van minstens 15 kg.

[3] De patiënt kan een tablet kunnen doorslikken.

[4] Bij patiënten die medicijnen ter preventie van migraine gebruiken moet het behandelingsschema stabiel en ten minste drie maanden voorafgaand aan bezoek 1 gestart zijn.

Toestemming en instemmingen van de patiënt

[5] De patiënt en de ouder(s) of voogd(en) van de patiënt moeten begrijpen wat het onderzoek precies inhoudt. Een ouder of voogd van de patiënt moet een toestemmingsformulier ondertekenen en de patiënt moet een instemmingsdocument ondertekenen in overeenstemming met de nationale voorschriften.

[6] De patiënt en een ouder of voogd moeten betrouwbaar zijn, bereid zijn om zichzelf tijdens de onderzoeksperiode beschikbaar te stellen en bereid zijn om de onderzoeksprocedures op te volgen.

[7] De patiënt is een man of vrouw; vrouwen moeten akkoord gaan met het volgen van de volgende richtlijnen:

- Vrouwen die kinderen kunnen krijgen (die zijn begonnen met menstrueren, met inbegrip van afscheiding van enige duur of hoeveelheid) moeten ermee instemmen een zeer effectief anticonceptiemiddel te gebruiken (een middel met een betrouwbaarheid van minstens 99%), zoals:

- o een gecombineerd oraal anticonceptiemiddel,

- o een geïmplantéerd/geïnjectéerd anticonceptiemiddel,

- o een intra-uterien anticonceptiemiddel of

- o een onvruchtbare partner tot 30 dagen na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel.

- Vrouwen die kinderen kunnen krijgen en die niet seksueel actief zijn (volledige onthouding als gewenste en gebruikelijke levensstijl) of die een relatie hebben met een partner van hetzelfde geslacht (als onderdeel van de gewenste en gebruikelijke levensstijl) moeten akkoord gaan met het seksueel inactief blijven of het behouden van de relatie met een partner van hetzelfde geslacht zonder seksuele omgang met mannen. Periodieke onthouding (zoals kalendermethode, ovulatiemethode, symptothermische methode of post-ovulatiemethode), verklaring van onthouding tijdens de looptijd van het onderzoek en terugtrekking zijn geen acceptabele anticonceptiemethoden.

[8] De patiënt en een ouder of voogd van de patiënt moeten ermee instemmen om, tot aan de kennisgeving dat het onderzoek is voltooid, geen persoonlijke medische gegevens met betrekking tot het onderzoek of informatie over het onderzoek op een website of sociale-mediaplatform te plaatsen. Voorbeelden van dergelijke sites zijn:

- Facebook,

- Twitter,

- Snapchat,

- Instagram en

- Google+.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Medische toestanden

[10] De patiënt heeft een voorgeschiedenis of klinisch bewijs van een (vermoedelijke of bevestigde) aangeboren hartziekte.

[11] Uit het ecg komen afwijkingen naar voren die overeenkomen met acute cardiovasculaire voorvallen, de kans op een ernstige cardiovasculaire aandoening of beide.

[12] In de zes maanden voorafgaand aan de screening heeft de patiënt een van het onderstaande gehad:

- myocardinfarct
- instabiele angina
- percutane coronaire interventie
- coronaire-bypassoperatie.

[13] De patiënt heeft een cardiovasculaire ingreep of percutane coronaire angioplastiek in de planning staan of heeft in het verleden een beroerte gehad.

[14] Bij leveronderzoek tijdens de screening is gebleken dat de waarden van de patiënt klinisch significant zijn en zich buiten het normale bereik bevinden.

Als de alanine-aminotransferase (ALT) hoger is dan 2 x de bovengrens van normaal (ULN), het totaal bilirubine (TBL) hoger is dan 1,5 x ULN of de alkalische fosfatase (ALP) hoger is dan 2 x ULN moet dit vóór inclusie door Lilly Medical worden besproken en niet als klinisch significant worden beschouwd. OPMERKING: patiënten met een TBL-waarde van minstens 1,5 x ULN worden niet van het onderzoek uitgesloten als zij aan alle onderstaande criteria van het syndroom van Gilbert voldoen:

- De bilirubine is bij de screening voornamelijk indirect (niet geconjugeerd) (directe bilirubine binnen het normale bereik);
- Afwezigheid van een leverziekte;
- De ALT-, AST- (aspartaat-aminotransferase) en ALP-waarden zijn bij de screening niet hoger dan 1 x ULN; en
- De hemoglobinewaarde is niet significant gedaald bij de screening.

[15] De patiënt heeft, naar mening van de onderzoeker, een psychische stoornis volgens de definitie in de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5e editie, die naleving van de onderzoeksvereisten of een veilige deelname aan het onderzoek moeilijker zou maken. Een huidige diagnose of een diagnose in het verleden van een aan een middel gebonden stoornis valt hier ook onder.

[16] De patiënt is, naar mening van de onderzoeker, actief suïcidaal en loopt daarom een aanzienlijk risico op suïcide.

[17] Tijdens de screening:

- de patiënt heeft 'ja' geantwoord op vraag 4 of vraag 5 van het 'Suïcidale gedachten'-gedeelte van de Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) of heeft 'ja' geantwoord op een van de aan suïcide verwante gedragingen van het 'Suïcidaal gedrag'-gedeelte van de C-SSRS; en
- deze denkwijze of dit gedrag is opgetreden in de afgelopen maand.

[18] De patiënt is zwanger of geeft borstvoeding.

[19] De patiënt heeft, naar mening van de onderzoeker, een acute, ernstige of instabiele medische aandoening of een (voorgeschiedenis van) een andere medische ziekte waardoor deelname aan het onderzoek is uitgesloten. Eerdere en gelijktijdige therapieën/misbruik van middelen

[20] De patiënt heeft in meer dan 2 van de afgelopen 6 maanden vaker dan 3 keer per maand opioïden of pijnstillers met barbituraat gebruikt tegen pijn.

[21] De patiënt heeft een bekende allergie voor lasmiditan, een vergelijkbare verbinding of bestanddelen van de formulering.

[22] De patiënt is bij een drugstest in urine positief getest op misbruik van middelen. Opmerking: een positieve uitslag is aanvaardbaar als deze het resultaat is van het reguliere en medisch geaccepteerde gebruik van een voorgeschreven geneesmiddel, zoals benzodiazepine tegen slaapproblemen of angstgevoelens of stimulantia bij ADHD. De drugstest in urine mag één keer opnieuw worden uitgevoerd als de eerste positief is, naar het inzicht van de onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	30-06-2020
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Lasmiditan
Generieke naam:	Lasmiditan

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-08-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-08-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-10-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-10-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-03-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-04-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-07-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-07-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-05-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2023
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
CTIS	CTIS2023-506724-85-00
EudraCT	EUCTR2019-004379-38-NL
CCMO	NL73491.075.20