

Een interventioneel open-label onderzoek met vaste dosis en meervoudige toediening ter beoordeling van langetermijnbehandeling met eptinezumab bij patiënten met chronische clusterhoofdpijn

Gepubliceerd: 14-06-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

• Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van eptinezumab bij patiënten met chronische clusterhoofdpijn (cCH) Secundaire doelstellingen • Het beoordelen van de doeltreffendheid van eptinezumab bij patiënten met cCH • Het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54055

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

19385A

Aandoening

- Hoofdpijnen

Synoniemen aandoening

chronische clusterhoofdpijn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Lundbeck

Overige ondersteuning: Lundbeck

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chronische clusterhoofdpijn, eptinezumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Eindpunten voor de primaire doelstelling:

- Bijwerkingen
- Absolute waarden en veranderingen ten opzichte van de baseline in laboratoriumtestwaarden voor klinische veiligheid, vitale functies, gewicht en parameterwaarden van het elektrocardiogram (ecg)
- Mogelijk klinisch significante laboratoriumtestwaarden voor klinische veiligheid, vitale functies, gewichtsveranderingen en ecg-parameterwaarden
- Ontwikkeling van specifieke antilichamen tegen eptinezumab (ADA) en neutraliserende antilichamen (NAb's)
- Score op de Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

Secundaire uitkomstmaten

Eindpunten voor de secundaire doelstelling (doeltreffendheid):

- Overgang van cCH naar episodische clusterhoofdpijn (week 0 tot week 48):
Aantal patiënten zonder clusterhoofdpijnaanvallen gedurende ≥ 3 opeenvolgende maanden
(≥ 13 opeenvolgende weken)
- Verandering ten opzichte van de baseline in het wekelijkse aantal keren dat

een abortieve behandeling (zuurstof en/of triptanen) werd gebruikt (berekend voor elk infuus met eptinezumab, waarbij het gemiddelde werd genomen over de eerste 4 weken na het infuus)

-Verandering ten opzichte van de baseline in het gemiddelde aantal wekelijkse aanvallen (berekend voor elk infuus met eptinezumab, waarbij het gemiddelde werd genomen over de eerste 4 weken na het infuus)

-Verandering ten opzichte van de baseline op de zelfbeoordelingsschaal van ernst met 5 punten (berekend voor elk infuus met eptinezumab, waarbij het gemiddelde werd genomen over de eerste 4 weken na het infuus)

-Respons: $\geq 30\%$ vermindering in het aantal wekelijkse aanvallen (berekend voor elk infuus met eptinezumab, op basis van het gemiddelde over de eerste 4 weken na het infuus)

-Respons: $\geq 50\%$ vermindering in het aantal wekelijkse aanvallen (berekend voor elk infuus met eptinezumab, op basis van het gemiddelde over de eerste 4 weken na het infuus)

-cCH-remissie (week 0 tot week 48): Aantal patiënten zonder clusterhoofdpijnaanvallen gedurende ≥ 1 maand
(5 opeenvolgende weken)

-cCH-remissie (week 0 tot week 12): Aantal patiënten zonder clusterhoofdpijnaanvallen gedurende ≥ 1 maand
(5 opeenvolgende weken tussen het eerste en tweede infuus)

-cCH-remissie (week 12 tot week 24): Aantal patiënten zonder clusterhoofdpijnaanvallen gedurende ≥ 1 maand
(5 opeenvolgende weken tussen het tweede en derde infuus)

- cCH-remissie (week 24 tot week 36): Aantal patiënten zonder clusterhoofdpijnaanvallen gedurende ≥ 1 maand
(5 opeenvolgende weken tussen het derde en vierde infuus)
- cCH-remissie (week 36 tot week 48): Aantal patiënten zonder clusterhoofdpijnaanvallen gedurende ≥ 1 maand
(5 opeenvolgende weken in de eerste 12 weken na het vierde infuus)
- Aantal patiënten dat een overgangsbehandeling kreeg tijdens de behandelingsperiode (week 0 tot week 48)
- Score op de algemene indruk van verandering door de patiënt (PGIC)
(maandelijks beoordeeld na het eerste infuus met eptinezumab)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Gelieve section 1.1 van het protocol te raadplegen

Doel van het onderzoek

- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van eptinezumab bij patiënten met chronische clusterhoofdpijn (cCH)
Secundaire doelstellingen
 - Het beoordelen van de doeltreffendheid van eptinezumab bij patiënten met cCH
 - Het beoordelen van de doeltreffendheid van eptinezumab op de gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven, gebruik van gezondheidszorgmiddelen en arbeidsproductiviteit
- Verkennde doelstellingen
 - Het verkennen van de doelgerichtheid van eptinezumab ten opzichte van calcitonine-gelateerde peptide (CGRP)

Onderzoeksopzet

Onderzoeksmethodologie

- Dit is een interventioneel open-label onderzoek met meervoudige toediening van een vaste dosis ter beoordeling van de langetermijnbehandeling met

eptinezumab bij patiënten met cCH.

- De doelpopulatie voor dit onderzoek wordt gedefinieerd als patiënten met cCH, op basis van de classificatie van de International Headache Society International Classification of Headache Disorders, derde editie (IHS ICHD-3), met gedocumenteerd bewijs van cCH vóór de screening en bevestigd via prospectief verzamelde informatie in het e-Dagboek tijdens de screeningsperiode.
- De totale duur van het onderzoek vanaf het screeningsbezoek tot de nacontrole voor de veiligheid (SFU) is ongeveer 60 weken en bestaat uit een screeningsperiode (4 weken), een behandelingsperiode (48 weken) en een SFU-periode (8 weken).
- Geschikte patiënten krijgen vier infusies met eptinezumab 400 mg met tussenpozen van 12 weken op dag 0 (bezoek 2), aan het einde van week 12 (bezoek 5), 24 (bezoek 8) en 36 (bezoek 11), toegediend als een intraveneus (IV) infuus gedurende 45 minuten (+15 minuten).
- Het SFU-bezoek vindt plaats in week 56 (bezoek 15), 20 weken (5 halfwaardetijden) na de laatste toediening van eptinezumab.
- Patiënten die zich terugtrekken uit het onderzoek, met uitzondering van degenen die hun toestemming intrekken, zullen gevraagd worden om zo snel mogelijk een bezoek voor terugtrekking en een SFU-bezoek af te leggen, 20 weken (5 halfwaardetijden) na de laatste toediening van eptinezumab.
- Patiënten die uit de behandeling worden teruggetrokken, krijgen naar het oordeel van de onderzoeker de gelegenheid om in het onderzoek te blijven. Van de patiënten wordt verwacht dat ze alle geplande onderzoeksbezoeken en -procedures afleggen, behalve de toediening van eptinezumab. Als patiënten weigeren, zullen ze worden gevraagd om zo snel mogelijk een bezoek voor terugtrekking en een SFU-bezoek af te leggen, 20 weken (5 halfwaardetijden) na de laatste toediening van eptinezumab.
- Geschiktheid wordt beoordeeld tijdens de screeningsperiode en vóór de eerste toediening van eptinezumab bij het baselinebezoek (dag 0/bezoek 2).
- Onderzoeksbezoeken:
 - De volgende bezoeken zijn bezoeken aan het centrum: Screeningsbezoek in week -4 (bezoek 1), bezoeken voor het onderzoeksgeneesmiddel (IMP) in week 0, 12, 24 en 36 (bezoek 2, 5, 8 en 11), afrondingsbezoek in week 48 (bezoek 14) en SFU-bezoek in week 56 (bezoek 15) of bezoek voor terugtrekking, indien van toepassing.
 - Alle andere onderzoeksbezoeken zullen een telefonisch contact zijn.
 - In uitzonderlijke situaties die moeten worden goedgekeurd door de medische monitor van de gecontracteerde onderzoeksorganisatie (CRO), kunnen centrumbezoeken alleen bestaan uit het afnemen van bloed- en urinemonsters (voor laboratoriumonderzoek voor klinische veiligheid, verkennende kwantificering van eptinezumab, ADA waaronder NAb, en verkennende biomarkers), ecg, vitale functies, lichamelijke en neurologische onderzoeken; registratie van bijwerkingen, en toediening van eptinezumab, terwijl de resterende beoordelingen (e-Dagboek, elektronische door de patiënt gemelde resultaten [ePRO's], C-SSRS, en onderzoekersbeoordelingen) op afstand kunnen worden uitgevoerd als virtuele kliniekbezoeken in overeenstemming met de richtlijnen van de Amerikaanse Food and Drug Administration (US FDA) en het Europees

Geneesmiddelenbureau (EMA).

- Patiënten krijgen aan het begin van de screeningsperiode (bezoek 1, week -4) een e-Dagboek toegewezen en moeten dit invullen:

- Dagelijks - tijdens de screeningsperiode (van week -4 tot dag 0) en tijdens de eerste 4 weken na elk infuus met eptinezumab (week 1 tot 4, 13 tot 16, 25 tot 28 en 37 tot 40).

- Wekelijks - voor week 5 tot 12, 17 tot 24, 29 tot 36 en 41 tot 48.

- Tijdens de onderzoeksbezoeken met een eptinezumab-infuus moeten het e-Dagboek en ePRO's worden ingevuld vóór het infuus en vóór enige interactie met het personeel van het klinisch centrum.

- Tijdens deze bezoeken zullen veiligheidsbeoordelingen worden uitgevoerd vóór en na het infuus. Veiligheidsbeoordelingen voorafgaand aan het infuus met eptinezumab bestaan uit vitale parameters, waaronder lichaamstemperatuur, gewicht, gelijktijdige medicatie, bijwerkingen, ecg, bloedafname (voor laboratoriumonderzoek voor klinische veiligheid, verkennende kwantificering van eptinezumab en ADA

waaronder NAb), urinemonsters (voor laboratoriumonderzoek voor klinische veiligheid en zwangerschapstests) en C-SSRS. Veiligheidsbeoordelingen na infusie met eptinezumab bestaan uit vitale functies, waaronder lichaamstemperatuur en bijwerkingen.

- Bloedmonsters voor verkennende kwantificering van eptinezumab en ADA- en NAb*s-beoordelingen worden afgenomen bij bezoek 2, 5, 8, 11, 14 (of bij het bezoek voor terugtrekking bij patiënten die zich uit het onderzoek terugtrekken) en bij het SFU-bezoek (bezoek 15).

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Eptinezumab - 400 mg, concentraat voor infuusoplossing 100 mg/ml toegevoegd aan 100 ml 0,9% normale zoutoplossing, intraveneus. Eptinezumab wordt toegediend op dag 0 en in week 12, 24 en 36, via een IV-infuus gedurende 45 minuten (+15 minuten).

Inschatting van belasting en risico

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij 1 op de 10 mensen):

- Allergische reacties
- Reacties als gevolg van de infusie
- Ontsteking van de neus en keel; algemeen bekend als een verkoudheid (nasofaryngitis)

Zelden voorkomend (kan optreden bij 1 op de 1000 mensen):

- Anafylactische reactie (ernstige allergische reactie, zie hieronder voor meer informatie)

Allergische reacties en reactie als gevolg van de infusie:

Zoals met de meeste geneesmiddelen het geval is, bestaat er een risico dat men een allergische reactie krijgt op het onderzoeksmiddel. Symptomen van

allergische reacties kunnen variëren van licht tot ernstig en mogelijk levensbedreigend. De meeste allergische reacties die optraden in onderzoeken met eptinezumab bij volwassen patiënten traden op terwijl de onderzoeksbehandeling werd toegediend en waren niet ernstig, maar vereisten vaak behandeling of leidden tot het stopzetten van de onderzoeksbehandeling.

Lichte symptomen kunnen een of meer van de volgende zijn en verdwijnen gewoonlijk binnen een paar dagen:

- uitslag/roodheid van de huid
- jeuk
- blozen
- plotseling zweten of koud zweten

Hoewel zeldzaam (tot 1 op de 100 mensen), kunnen ernstige allergische reacties (die ook wel anafylactische reacties worden genoemd) optreden:

- zwelling van de mond, keel of ogen
- netelroos of jeukende huiduitslag
- piepende ademhaling
- moeite met ademen
- een snelle of zwakke hartslag
- een plotselinge daling van de bloeddruk (waardoor u zich duizelig of licht in het hoofd voelt).

Ernstige allergische reacties kunnen leiden tot een spoedbehandeling en patient moet onmiddellijk medische hulp inroepen of het uw onderzoeksarts vertellen als een van deze symptomen zich voordoet.

Andere symptomen die kunnen optreden als gevolg van de infusie zijn onder andere ademhalingsymptomen (zoals een verstopte neus of loopneus, geïrriteerde keel, hoesten, niezen, kortademigheid) en vermoeidheid. Deze symptomen zijn meestal niet ernstig en van korte duur.

Contactpersonen

Publiek

Lundbeck

Ottiliavej 9
Valby (Copenhagen) 2500
DK

Wetenschappelijk

Lundbeck

Ottiliavej 9

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)

- De patiënt heeft een diagnose van cCH zoals gedefinieerd door de IHS ICHD-3-classificatie, met een voorgeschiedenis van cCH van ten minste 12 maanden vóór het screeningsbezoek.
- De patiënt heeft een medische voorgeschiedenis van clusterhoofdpijn op < 50 jaar oud.
- De patiënt heeft een correct gedocumenteerd dossier van eerder abortief, overgangs- en preventief medicatiegebruik voor cCH, gedurende ten minste 12 maanden vóór het screeningsbezoek.
- De patiënt heeft tijdens de screeningsperiode op basis van prospectief verzamelde informatie in het e-Dagboek een frequentie van aanvallen van clusterhoofdpijn met (deze vereiste mag niet met de patiënt worden gedeeld):
 - a. minimaal 14 aanvallen van clusterhoofdpijn in de 28-daagse screeningsperiode
- De patiënt is in staat om aanvallen van clusterhoofdpijn te onderscheiden van andere hoofdpijn (zoals spanningshoofdpijn, migraine).
- De patiënt heeft naleving van het invullen van het e-Dagboek aangetoond, door gedurende ten minste 24 van de 28 dagen tijdens de 4 weken durende screeningsperiode gegevens in te vullen.
- De patiënt is tussen de 18 en 75 jaar oud bij het screeningsbezoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Er is sprake van behandelingsfalen voor de patiënt van een eerdere behandeling gericht op het CGRP-pad (anti-CGRP monoklonale antilichamen [mAb*s] en gepants).
- De patiënt heeft een voorgeschiedenis van ernstige geneesmiddelallergie of overgevoeligheid of bekende overgevoeligheid of intolerantie voor het IMP of de hulpstoffen ervan.
- De patiënt heeft versturende en klinisch significante pijnsyndromen (bijvoorbeeld fibromyalgie, complex regionaal pijnsyndroom).
- De patiënt heeft een voorgeschiedenis of diagnose van chronische paroxysmale hemicranie.
- De patiënt heeft een voorgeschiedenis of diagnose van chronische spanningshoofdpijn, hypnische hoofdpijn, hemicrania continua, nieuwe dagelijkse aanhoudende hoofdpijn, chronische migraine of ongebruikelijke migraine-subtypes zoals hemiplegische migraine (sporadisch en familiaal), periodieke pijnlijke oftalmoplegische neuropathie en migraine met neurologische bijverschijnselen die niet kenmerkend zijn voor een migraine aura (dubbelzien, veranderd bewustzijn of langer dan 1 uur).
- Patiënten met een voorgeschiedenis van epilepsie.
- Patiënten met een levenslange voorgeschiedenis van psychose, bipolaire manie of dementie. Patiënten met andere psychiatrische aandoeningen waarvan de symptomen niet onder controle zijn of die niet afdoende zijn behandeld gedurende minimaal 6 maanden vóór het screeningsbezoek.
- De patiënt heeft bij het screeningsbezoek of bij het baselinebezoek een significant risico op zelfmoord (hetzij naar oordeel van de onderzoeker of gedefinieerd met behulp van de C-SSRS, als de patiënt met *ja* antwoordt op vraag 4 of 5 over suïcidale ideatie, of met *ja* antwoordt op suïcidaal gedrag in de afgelopen maand). Patiënten die niet aan dit criterium voldoen, maar die door de onderzoeker worden beschouwd als een significant risico op zelfmoord, worden uitgesloten.
- De patiënt heeft een voorgeschiedenis van klinisch significante cardiovasculaire ziekte, waaronder ongecontroleerde hypertensie, vasculaire ischemie of trombo-embolische voorvallen (bijv. cerebrovasculair accident, diepveneuze trombose of longembolie).
- De patiënt is eerder positief getest op humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg) of hepatitis C-virusantilichaam (anti-HCV).

Volledige exclusielijst vinden jullie terug in bijgevoegde synopsis

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:	10-02-2022
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	eptinezumab
Generieke naam:	eptinezumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

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	EUCTR2020-001968-28-NL
CCMO	NL77833.058.21