

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van galcanezumab bij volwassenen met therapieresistente migraine * de CONQUER-studie.

Gepubliceerd: 28-06-2018 Laatst bijgewerkt: 11-04-2024

De primaire doelstelling is het testen van de hypothese dat galcanezumab beter is dan placebo in de behandeling van migraine bij patiënten met behandelingsresistente migraine. De essentiële secundaire doelstellingen zijn:- Vergelijken van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46150

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

I5Q-MC-CGAW (CONQUER)

Aandoening

- Hoofdpijnen

Synoniemen aandoening

migraine

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eli Lilly

Overige ondersteuning: Eli Lilly and Company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CGRP-neutraliserende antistof, migraine, migraine preventie, therapieresistente migraine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De globale gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in het aantal maandelijks migrainehoofdpijndagen tijdens de 3 maanden durende dubbelblinde behandelingsfase in de totale populatie (episodische en chronische migraine).

Secundaire uitkomstmaten

- Vergelijken van galcanezumab met placebo voor de preventie van migraine in de episodische subpopulatie: de globale gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in het aantal maandelijks migrainehoofdpijndagen tijdens de 3 maanden durende dubbelblinde behandelingsfase bij patiënten met episodische migraine.
- Vergelijken van galcanezumab met placebo met betrekking tot het 50%-, 75%- of 100%-responspercentage: het percentage patiënten met respectievelijk *50%, *75% of *100% vermindering van maandelijks migrainehoofdpijndagen ten opzichte van de uitgangswaarde tijdens de 3 maanden durende, dubbelblinde behandelingsfase.
- Vergelijken van galcanezumab met placebo met betrekking tot de verandering in functioneren: de gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de rolfunctie-restrictieve domeinscore van de vragenlijst Migraine-specifieke

Voor andere secundaire en voor tertiaire doelstellingen, zie pagina's 18-20 van het protocol.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Migraine is een chronische, slopende neurologische aandoening, wereldwijd aangemerkt als één van de top 10 oorzaken van arbeidsongeschiktheid. Ondanks de beschikbaarheid van preventieve migrainegeneesmiddelen reageren veel patiënten niet op deze behandelingen of verdragen ze ze niet goed. Bij patiënten met episodische of chronische migraine die een orale preventieve behandeling krijgen, zijn de bijwerkingen en gebrekkige werkzaamheid de meest voorkomende redenen om de behandeling stop te zetten. Bij patiënten bij wie de ziekte niet adequaat onder controle kan worden gebracht, neemt de negatieve impact op het functioneren van de patiënt toe, hetgeen leidt tot werk-/schoolverzuim en afname van de productiviteit thuis, weinig of geen familie- en sociale activiteiten en een algemene afname van de kwaliteit van leven. Derhalve zijn nieuwe behandelopties noodzakelijk, met name voor patiënten die voorheen niet goed reageerden op verschillende preventieve geneesmiddelen.

Galcanezumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat in potentie en selectief bindt aan CGRP en de biologische activiteit van CGRP verhindert zonder de CGRP-receptor te blokkeren. De werkzaamheid van galcanezumab ter voorkoming van migraine is aangetoond in drie fase 3 gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken waarin een statistisch significant en klinisch betekenisvolle afname van maandelijkse migrainehoofdpijndagen en verbetering in het functioneren van de patiënt werden waargenomen in vergelijking met placebo bij patiënten met episodische en chronische migraine. Echter, in de fase 3-onderzoeken waren geen patiënten opgenomen bij wie 3 of meer klassen preventieve migrainegeneesmiddelen hadden gefaald als gevolg van inadequaat werkzaamheid van deze geneesmiddelen met niveau A- of niveau B-bewijs (gedefinieerd zoals opgesomd in Silberstein et al. [2012] of botulinumtoxine A of B).

Onderzoek I5Q-MC-CGAW is een fase 3, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, parallel, placebo-gecontroleerd onderzoek naar galcanezumab bij patiënten die voldoen aan ICHD-3-criteria voor een diagnose van migraine met of zonder aura of chronische migraine, en een voorgeschiedenis hebben van 2 tot 4 eerdere

migrainepreventiebehandelingen die faalden als gevolg van inadequate werkzaamheid of tolerantie. Het CGAW-onderzoek maakt aldus een veelomvattende klinische beoordeling van galcanezumab mogelijk in een bredere behandelingsresistente patiëntenpopulatie, met daarin patiënten bij wie mogelijk tot 4 verschillende klassen preventieve migrainegeneesmiddelen uit de standaardzorg hebben gefaald.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is het testen van de hypothese dat galcanezumab beter is dan placebo in de behandeling van migraine bij patiënten met behandelingsresistente migraine.

De essentiële secundaire doelstellingen zijn:

- Vergelijken van galcanezumab met placebo met betrekking tot de preventie van migraine in de episodische migrainesubpopulatie
- Vergelijken van galcanezumab met placebo met betrekking tot het 50%-responspercentage, het 75%-responspercentage en het 100%-responspercentage.
- Galcanezumab vergelijken met placebo met betrekking tot verandering in functioneren.

Voor andere secundaire en voor tertiaire doelstellingen, zie pagina's 18-20 van het protocol.

Onderzoeksopzet

Onderzoek CGAW is een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, parallel, placebo-gecontroleerd onderzoek naar galcanezumab bij patiënten die voldoen aan de criteria van de internationale classificatie van hoofdpijnaandoeningen (ICHD) voor een diagnose van migraine met of zonder aura of chronische migraine, en bij wie voorgaand 2 tot 4 behandelingen voor migrainepreventie uit de standaardzorg hebben gefaald.

Het onderzoek heeft 4 onderzoeksperioden:

- SP1: Screening (3-30 dagen)
- SP2: Prospectieve uitgangswaarde (30-40 dagen)
- SP3: 3 maanden durende dubbelblinde behandelingsfase, waarin patiënten gerandomiseerd worden in een verhouding van 1:1 om 120 mg/maand galcanezumab (met een initiële oplaaddosis van 240 mg) of placebo te krijgen.
- SP4: Patiënten die de dubbelblinde behandelingsfase (onderzoeksperiode III) voltooid hebben, kunnen ervoor kiezen toe te treden tot een open-labelbehandelingsfase (onderzoeksperiode IV) van 3 maanden voor behandeling met galcanezumab. Locaties en patiënten blijven geblindeerd wat betreft voorheen toegewezen behandelingen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Bij dit onderzoek wordt galcanezumab 120 mg (met een initiële oplaaddosis van 240 mg) toegediend via subcutane injectie eens per maand, vergeleken met placebo. Het locatiepersoneel dient injecties galcanezumab of placebo toe tijdens 3 bezoeken gedurende de dubbelblinde behandelingsfase en dient galcanezumab toe tijdens de 3 bezoeken gedurende de open-label behandelingsfase. Om ervoor te zorgen dat het onderzoek blind kan blijven tijdens de open-labelfase, maar om toch een oplaaddosis aan voorheen placebopatiënten toe te kunnen dienen, krijgen alle patiënten die de open labelbehandelingsfase ingaan 2 injecties bij bezoek 6, en blijven locaties en patiënten geblindeerd voor de dosistoediening bij bezoek 6; eerder aan galcanezumab toegewezen patiënten krijgen 1 injectie van 120 mg en 1 injectie met placebo, terwijl de eerder aan placebo toegewezen patiënten een initiële oplaaddosis galcanezumab van 240 mg (2 injecties van 120 mg elk) krijgen.

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoeksmiddel gaat gepaard met bepaalde risico's.

Risico's:

Ongewenste voorvallen van galcanezumab. De ongewenste voorvallen waarvan werd vastgesteld dat ze verband houden met galcanezumab bij mensen met migraine, staan vermeld bij sectie E9. De onderzoeksprocedures, waaronder bloedafnames, houden ook bepaalde risico's in. In de patiënteninformatie folder en in de Investigator's Brochure vindt u een gedetailleerde beschrijving van de risico's.

Het onderzoeksmiddel, de onderzoeksprocedures en de combinatie ervan kunnen ook andere, onbekende risico's inhouden.

Belasting:

Een totaalduur van ongeveer 8 maanden deelname, met een behandelperiode van maximaal 3 maanden, waar deelnemers maandelijks injecties met galcanezumab/placebo krijgen, gevolgd door een open-label behandelperiode van maximaal 3 maanden, waar deelnemers maandelijks injecties met galcanezumab krijgen. De visite duur is gewoonlijk 1-2 uur.

Patiënten kunnen een terugkeer of verslechtering van hun symptomen ervaren op elk moment tijdens het onderzoek. Het kan voorkomen tijdens de behandelperiode of op andere momenten wanneer ze geen onderzoeksmedicatie ontvangen, zoals tijdens de uitwasperiode.

Invullen dagboekje: patiënten worden verzocht om dagelijks een dagboekje in te vullen en een hoofdpijnmedicatie logboek bij te houden.

Bloedafnames: patiënten zullen tijdens maximaal 5 visites bloedafnames krijgen (5-27ml per visite).

ECG: patiënten zullen tijdens maximaal 5 visites een ECG krijgen.

Contactpersonen

Publiek

Eli Lilly

Papendorpseweg 83
Utrecht 3528 BJ
NL

Wetenschappelijk

Eli Lilly

Papendorpseweg 83
Utrecht 3528 BJ
NL

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)

1. Patiënten zijn 18 tot en met 75 jaar op het moment van de screening.
2. Hebben een diagnose van migraine zoals beschreven in de IHS ICHD-3 richtlijnen (1.1, 1.2 of 1.3) (ICHD-3 2018), met een geschiedenis van migrainehoofdpijn van ten minste 1 jaar voorafgaand aan bezoek 1, en migraine-aanvang vóór de leeftijd van 50 jaar.
3. Hebben voorafgaand aan bezoek 1 een voorgeschiedenis van ten minste 4 migrainehoofdpijndagen en gemiddeld ten minste 1 hoofdpijnvrije dag per maand in de afgelopen 3 maanden.

4. Hebben voorafgaand aan bezoek 1, bewijs (medisch of apotheekdossier of bevestiging door de arts) van eerder falen in de afgelopen 10 jaar van medicatie uit 2 tot 4 klassen preventieve migrainegeneesmiddelen uit de volgende lijst als gevolg van inadequaat werkzaamheid (dat wil zeggen bij de maximaal verdraagbare dosis gedurende ten minste 2 maanden) en/of om redenen van veiligheid/tolerantie.

- propranolol of metoprolol
- topiramaat
- valproaat of divalproex
- amitriptyline
- flunarizine
- candesartan
- botulinumtoxine A of B (indien gedocumenteerd dat botulinumtoxine genomen werd voor chronische migraine)

- lokaal goedgekeurde medicatie voor preventie van migraine; Opmerking: Patiënten die alleen gekwalificeerd zijn voor de bovenstaande criteria met f) en h) mogen

niet meer dan 20% van de totale onderzoekspopulatie uitmaken.; 5. Vanaf bezoek 2 tot bezoek 3 (prospectieve uitgangswaardeperiode), een frequentie hebben van 4 of meer migraine-hoofdpijndagen en ten minste 1 hoofdpijnvrije dag per periode van 30 dagen.

6. Vanaf bezoek 2 tot bezoek 3 (prospectieve uitgangswaardeperiode), een voldoende naleving van ePRO dagelijkse hoofdpijnregistraties realiseren zoals inzichtelijk wordt door voltooiing van ten minste 80% van de dagelijkse dagboekregistraties.

7. In staat en bereid zijn om een getekende toestemmingsverklaring te geven.

8. Betrouwbaar en bereid zijn om onderzoeksprocedures na te leven.

9. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, dienen op het moment van de inschrijving negatief te testen op zwangerschap, op grond van een serumzwangerschapstest.

10. Alle vrouwen dienen ermee in te stemmen om een betrouwbare anticonceptiemethode te gebruiken gedurende het onderzoek evenals gedurende 5 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksproduct. Voor acceptabele anticonceptiemethoden tijdens dit onderzoek, raadpleegt u inclusiecriterium 10 in het klinische protocol.

11. Ermee instemmen om geen persoonlijke medische gegevens gerelateerd aan het onderzoek of informatie gerelateerd aan het onderzoek te posten op websites of in sociale media voordat het volledige onderzoek is voltooid.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

12. Doen momenteel mee aan een ander klinisch onderzoek naar een onderzoeksproduct of aan een ander medisch onderzoek dat wetenschappelijk of medisch gezien onverenigbaar is met dit onderzoek.

13. Hebben in de laatste 30 dagen of binnen 5 halfwaardetijden (welke de langste is) aan een klinisch onderzoek deelgenomen waarin een onderzoeksproduct werd getest. Als de halfwaardetijd van dit onderzoeksproduct onbekend is, dienen er voorafgaand aan bezoek 1, 6 maanden verstreken te zijn.

14. Eerder gebruik van galcanezumab of een ander CGRP-antilichaam of CGRP-receptorantilichaam, inclusief patiënten die dit onderzoek eerder al hebben voltooid of zich

eruit hebben teruggetrokken.

15. Bekende overgevoeligheid voor monoklonale antilichamen of andere therapeutische proteïnen, of overgevoeligheid voor galcanezumab.

16. Patiënten die momenteel medicatie of andere behandelingen krijgen ter voorkoming van migrainehoofdpijnen. Patiënten dienen een dergelijke behandeling ten minste 5 dagen voorafgaand aan bezoek 2 te hebben afgebroken. Botulinumtoxine A en B toegediend in het hoofd- of halsgebied voor therapeutisch gebruik dient ten minste 3 maanden voorafgaand aan bezoek 2 te worden stopgezet. Zenuwblokkades of gebruik van medische apparaten (zoals transcraniale magnetische stimulatie) in het hoofd- of halsgebied of voor migrainepreventie dienen ten minste 30 dagen voorafgaand aan bezoek 2 te worden afgebroken.

17. Patiënten waarbij eerder meer dan 4 klassen van preventieve migrainegeneesmiddelen uit de lijst in inclusiecritetium [4] hebben gefaald als gevolg van inadequate werkzaamheid (dat wil zeggen, bij de maximaal verdraagbare dosis gedurende ten minste 2 maanden) en/of om redenen van veiligheid/tolerantie. Eerder falen van geneesmiddelen die niet in de bovenstaande lijst staan, tellen niet mee voor deze exclusiecriteria.

18. Geschiedenis van clusterhoofdpijn of migrainesubtypen waaronder hemiplegische (sporadische of familiale) migraine, ofthalmoplegische migraine, en migraine met hersenstam aura (basilaire migraine) gedefinieerd door IHS ICHD-3.

19. Hebben in 3 maanden voorafgaand aan de randomisering buiten migraine andere soorten hoofdpijn, spanningshoofdpijn of hoofdpijn door overmatig medicatiegebruik zoals gedefinieerd door IHS ICHD-3 gehad.

20. Geschiedenis van hoofd- of halsletsel binnen 6 maanden voorafgaand aan bezoek 1.

21. Geschiedenis van traumatisch hoofdletsel geassocieerd met significante verandering in de kwaliteit of frequentie van de hoofdpijn.

22. De gecentraliseerde uitlezing van het ECG bij bezoek 1 vertoonde abnormaliteiten die verenigbaar waren met acute cardiovasculaire voorvallen en/of ernstig cardiovasculair risico, of de patiënt heeft een myocardiinfarct, instabiele angina, percutane kransslagaderinterventie, kransslagader-bypass of beroerte gehad binnen 6 maanden voor de screening, of moet binnenkort een cardiovasculaire ingreep of percutane kransslagaderangioplastiek ondergaan. Fridericia-gecorrigeerd QT-interval (QTcF) >450 msec voor mannen of >470 msec voor vrouwen gebaseerd op de gecentraliseerde uitlezing van het ECG bij bezoek 1 dient te zijn besproken en beoordeeld als niet klinisch significant door de hoofdonderzoeker en Lilly Medical voorafgaand aan de deelname aan het onderzoek.

23. Levertesten die buiten het normale bereik vallen bij bezoek 1 en die klinisch significant zijn. Alanine-aminotransferase (ALAT) >2 x de bovengrens van de normaalwaarde, of totale bilirubine (TBL) $>1,5$ x de bovengrens van de normaalwaarde of alkalische fosfatase (ALP) >2 x de bovengrens van de normaalwaarde dienen te zijn besproken en beoordeeld als niet klinisch significant door de hoofdonderzoeker en Lilly Medical voorafgaand aan de deelname aan het onderzoek.

24. Bewijs van significant actieve of onstabiele psychiatrische ziekte in de medische voorgeschiedenis, zoals bipolaire stoornis, schizofrenie, persoonlijkheidsstoornis of andere serieuze stemmings- of angststoornissen. Opmerking: Patiënten met een depressieve stoornis of gegeneraliseerde angststoornis waarvan de toestand van ziekte opgevat wordt als stabiel en met verwachte stabiliteit tijdens de loop van het onderzoek, mogen naar de mening van de onderzoeker, overwogen worden voor inclusie als ze geen medicatie gebruiken die onder de exclusiecriteria valt.

25. Patiënten die, na klinische beoordeling, actief suïcidaal zijn gebleken en derhalve een significant risico op zelfmoord lopen, of de afgelopen maand een klinisch significante suïcidale ideatie hebben gehad (waaronder bijvoorbeeld een plan of intentie om zelfmoord te plegen) of de afgelopen maand suïcidaal gedrag vertoonden.
26. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.
27. Patiënten die opioïden of barbituraat gebruikten met pijnstillers gedurende >4 dagen per maand voor de behandeling van pijn in meer dan 2 van de afgelopen 3 maanden.
28. Een geschiedenis van drug- of alcoholmisbruik/afhankelijkheid binnen 1 jaar voorafgaand aan bezoek 1 (excessief of compulsief gebruik naar het oordeel van de onderzoeker), of momenteel drugs gebruiken (waaronder opioïden, barbituraten en marihuana), of andere voorgeschreven of vrij verkrijgbare medicatie op een manier die de onderzoeker indicatief acht voor misbruik/afhankelijkheid.
29. Patiënten die bij bezoek 1 positief zijn getest op verboden stoffen in een urine drugtest.
30. Aanwezigheid van een acute, serieuze of onstabiele medische conditie die, naar het oordeel van de onderzoeker, wijst op een medisch probleem dat onderzoeksdeelname uitsluit.
31. Naar het oordeel van de onderzoeker, er andere problemen zijn die strijdig zijn met naleving van de onderzoeksvereisten en volbrenging van de voor dit onderzoek benodigde beoordelingen.
32. Personeel van de onderzoekslocatie die direct bij dit onderzoek betrokken is en/of hun naaste families.
33. Werknemers van Lilly.
34. Niet de bereidheid hebben of niet in staat zijn een apparaat voor gegevensverzameling te gebruiken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 06-12-2018
Aantal proefpersonen: 24
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Emgality
Generieke naam: galcanezumab, LY2951742

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-06-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-08-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-01-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-01-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-01-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-02-2019
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	EUCTR2018-000600-42-NL
CCMO	NL65789.075.18