

# Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd fase 3 onderzoek van LY2951742 (galcanezumab) met een lange termijn open-label extensie bij patiënten met chronische clusterhoofdpijn

Gepubliceerd: 22-08-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

**Primair**De primaire doelstelling is te beoordelen hoe doeltreffend LY2951742 300 mg om de 30 dagen is in vergelijking met placebo in het verlagen van de frequentie van wekelijkse aanvallen van clusterhoofdpijn bij patiënten met chronische...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt       |
| <b>Type aandoening</b>      | Hoofdpijnen           |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON46914

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

I5Q-MC-CGAM

### Aandoening

- Hoofdpijnen

### Synoniemen aandoening

chronische clusterhoofdpijn, hoofdpijn

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Eli Lilly

**Overige ondersteuning:** De Sponsor van het onderzoek (Lilly)

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** CGRP-neutraliserende antistof, Chronische clusterhoofdpijn, Galcanezumab

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de gemiddelde verandering in de wekelijkse aanvalsfrequentie van clusterhoofdpijn ten opzichte van de baseline in week 3/4 bij LY2951742 in vergelijking met placebo.

### Secundaire uitkomstmaten

In tijd beperkte eindpunten: Zie in tijd beperkte doelstellingen.

Doeltreffendheid:

- o Duurzame respons tot en met week 12. Een duurzame respons wordt gedefinieerd als een afname van 50% of meer in de wekelijkse aanvalsfrequentie van clusterhoofdpijn ten opzichte van de baseline in week 3/4 en behouden in week 5/6, week 7/8, week 9/10 en week 11/12.
- o De gemiddelde verandering in de wekelijkse aanvalsfrequentie van clusterhoofdpijn ten opzichte van de baseline bij elk 2-wekelijks interval tot en met week 12.
- o Het percentage patiënten met een afname van 50% of meer in de wekelijkse aanvalsfrequentie van clusterhoofdpijn ten opzichte van de nulmeting bij elk 2

wekelijks interval tot en met week 12.

o Het percentage patiënten met een afname van 30% of meer in de wekelijkse aanvalsfrequentie van clusterhoofdpijn ten opzichte van de nulmeting bij elk 2 wekelijks interval tot en met week 12.

o Het percentage patiënten dat een score van 1 (\*zeer veel beter\*) of 2 (\*veel beter\*) meldt op de PCI-I (Patient Global Impression of Improvement) in maand 1, maand 2 en maand 3.

Veiligheid en verdraagbaarheid:

o spontaan gemelde ongewenste voorvallen die ontstaan tijdens behandeling (TEAE's);

o ernstige ongewenste voorvallen (serious adverse events; SAE's);

o ongewenste voorvallen (adverse events; AE's) die tot stopzetting leiden;

o suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag beoordeeld door vragen te stellen met behulp van de C-SSRS (Columbia-Suicide Severity Rating Scale).

Farmacokinetiek/farmacodynamiek (PK/PD):

o De PK van LY2951742 wordt geëvalueerd op basis van de serumconcentraties van LY2951742 na toediening van LY2951742 en de farmacodynamiek (PD) van LY2951742 wordt geëvalueerd op basis van de plasmaconcentraties van CGRP vóór en na toediening van LY2951742.

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Clusterhoofdpijn is een zeldzame, maar invaliderende primaire hoofdpijnaandoening gekenmerkt door episodische aanvallen van intense unilaterale hoofdpijn die vaak gepaard gaat met autonome symptomen zoals tranenvloed, conjunctivale injectie en verstopte neus. Er zijn belangrijke on vervulde behoeften voor vrijwel elk klinisch aspect van de patiënt met clusterhoofdpijn, vooral wat de intensiteit van het ziekte en de behandelingsopties betreft. De meerderheid van de patiënten die aanvallen van clusterhoofdpijn hebben beoordelen de pijnintensiteit als vrijwel de ergst denkbare of ergst denkbare pijn. Een verhoogde concentratie van calcitonine gen-gerelateerd peptide (calcitonin gene-related peptide, CGRP) in het plasma of serum is in verband gebracht met pijnlijke syndromen zoals migraine en clusterhoofdpijn. LY2951742 is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat bindt aan CGRP en dit neutraliseert. LY2951742 is geïdentificeerd voor klinische ontwikkeling in pijn-aandoeningen die verband houden met de CGRP-route zoals migraine, en in onderzoeken die tot op heden zijn afgerond bleek LY2951742 de plasmaconcentraties van CGRP te wijzigen. Dit strookt met de binding van de antistof (LY2951742) aan CGRP. De overeenkomsten tussen migraine en clusterhoofdpijn, de rol van CGRP bij beide aandoeningen en de klinische doeltreffendheid van LY2951742 die tot op heden is waargenomen voor de preventieve behandeling van migraine ondersteunen de evaluatie van de CGRP-neutraliserende antistof LY2951742 voor de behandeling van clusterhoofdpijn.

## Doel van het onderzoek

### Primair

De primaire doelstelling is te beoordelen hoe doeltreffend LY2951742 300 mg om de 30 dagen is in vergelijking met placebo in het verlagen van de frequentie van wekelijkse aanvallen van clusterhoofdpijn bij patiënten met chronische clusterhoofdpijn. De primaire uitkomstmaat is de wekelijkse aanvalsfrequentie van clusterhoofdpijn. Het primaire eindpunt is de algehele gemiddelde verandering in wekelijkse clusterhoofdpijnfrequentie t.o.v. baseline, tijdens de 12 weekse dubbelblinde behandelperiode met LY2951742, vergeleken met placebo.

### Voornaamste secundaire doelstellingen

In tijd beperkte doelstellingen:

\* Evalueren hoe doeltreffend LY2951742 300 mg vergeleken met placebo is bij de geschatte gemiddelde proportie patiënten met, t.o.v. baseline, een reductie van

50% of meer in de wekelijkse aanvalsfrequentie van clusterhoofdpijn tijdens de 12-weekse dubbelblinde behandelperiode.

\* De doeltreffendheid van LY2951742 300 mg beoordelen in vergelijking met placebo wat het percentage patiënten dat een respons heeft in week 12 betreft. Voor deze analyse wordt een duurzame respons gedefinieerd als een afname van 50% of meer in de wekelijkse aanvalsfrequentie van clusterhoofdpijn ten opzichte van de baseline in week 3/4 en behouden in week 5/6, week 7/8, week 9/10 en week 11/12.

Andere secundaire doelstellingen:

\* Beoordelen of LY2951742 superieur is aan placebo betreffende bepaalde eindpunten (zie rubriek Eindpunten).

\* LY2951742 300 mg te vergelijken met placebo wat betreft metingen van de veiligheid en verdraagbaarheid.

\* De ontwikkeling en consequenties van anti-drug-antistoffen (ADA) tegen LY2951742 beoordelen bij patiënten blootgesteld aan LY2951742; monsters te verstrekken voor latere evaluatie van neutraliserende ADA (NAb).

\* De farmacokinetiek van LY2951742 evalueren.

Tertiair/verkenkend:

Beoordelen of LY2951742 superieur is aan placebo zoals gemeten aan de hand van:

\* Percentage patiënten gerandomiseerd naar LY2951742 dat beantwoordt aan \*heel veel beter\* of \*veel beter\* op de PGI-I in maand 9 en maand 15.

\* Gemiddelde verandering in het wekelijks aantal keer dat couperende geneesmiddelen wordt gebruikt van de baseline tot elk 2-wekelijkse interval tot en met week 12, bij LY2951742 in vergelijking met placebo. Verandering in het percentage keren dat paracetamol of NSAID's wordt gebruikt ten opzichte van de nulmeting voor elk wekelijks interval tot en met week 8 bij LY2951742 in vergelijking met placebo.

\* Verandering in het percentage keren dat zuurstof is gebruikt ten opzichte van de baseline voor elk 2-wekelijks interval tot en met week 12, waarbij LY2951742 vergeleken wordt met placebo.

\* Verandering in het percentage keren dat een triptaan is gebruikt ten opzichte van de baseline voor elk 2-wekelijks interval tot en met week 12, waarbij LY2951742 vergeleken wordt met placebo.

\* Verandering in het percentage keren dat paracetamol of niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's) zijn gebruikt ten opzichte van de baseline voor elk 2 wekelijks interval tot en met week 12 bij LY2951742 in vergelijking met placebo.

\* Responderanalyses van LY2951742 vergeleken met placebo ten opzichte van de baseline voor elk 2-wekelijks interval tot en met week 12 voor het percentage patiënten met het volgende:

o een afname van 75% of meer in de wekelijkse aanvalsfrequentie van clusterhoofdpijn

o een afname van 100% of meer in de wekelijkse aanvalsfrequentie van

clusterhoofdpijn

- \* Gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline voor elk 2-wekelijks interval tot en met week 12 in de gemiddelde wekelijkse intensiteit van de pijn door de aanvallen clusterhoofdpijn op basis van een schaal met 5 punten voor de intensiteit van de pijn bij LY2951742 in vergelijking met placebo.
- \* De binding van LY2951742 aan het doel beoordelen via metingen van de plasmaconcentraties van CGRP
- \* Het verband tussen de plasmaconcentraties van CGRP bij de baseline en de primaire en secundaire eindpunten van de doeltreffendheid.

## **Onderzoeksopzet**

Onderzoek CGAM is een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerd fase 3 onderzoek van LY2951742 300 mg voor de preventie van episodische clusterhoofdpijn bij poliklinische patiënten. Het onderzoek bestaat uit 5 fasen (study phases; SP's):

- \* SP I (fase van screening/uitwasperiode): 0\*65 dagen
- \* SP II (fase van prerandomisatie-dagboek): ongeveer 2 weken
- \* SP III (dubbelblinde behandelfase): 12 weken
- \* SP IV (optionele open-label verlengingsfase): ongeveer 52 weken
- \* SP V (posttherapeutische follow-upfase): 16 weken

Rubriek 7.1 van het klinisch protocol bevat een gedetailleerde beschrijving van de onderzoeksopzet.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Er zijn 2 behandelgroepen in dit onderzoek: placebo of LY2951742 300 mg (1:1). Elke behandelgroep krijgt drie s.c. injecties van 1 ml, gegeven door gekwalificeerd personeel van het centrum, om de 30 dagen met in totaal 2 toedieningen tijdens SP III. Het aangewezen gedecodeerde personeelslid van het centrum dat verantwoordelijk is voor het voorbereiden van de doses LY2951742 en placebo dient de doseringsinstructies in de apotheekmap voor LY2951742 geneesmiddel, 75 mg, te raadplegen voor de instructies betreffende het voorbereiden en doseren van zowel LY2951742 als placebo. Er wordt een patiëntnummer toegekend aan elke patiënt nadat het ICF is ondertekend en gedateerd. Patiënten die voldoen aan alle inclusiecriteria worden gerandomiseerd naar een dubbelblinde behandeling tijdens bezoek 3. Met behulp van een IWRS worden de patiënten toegewezen aan een behandelgroep in een met de computer gegenereerde willekeurige volgorde. Het IWRS-systeem wordt geprogrammeerd volgens de dynamische allocatiemethode (minimaliseringsmethode) van Pocock en Simon (1975) om een evenwicht te bereiken tussen de behandelgroepen wat betreft leeftijd, gemiddelde dagelijkse aanvalsfrequentie (>4 aanvallen per dag, >4 aanvallen per dag), verapamil (ja/nee) en onderzoekscentrum.

## **Inschatting van belasting en risico**

Het onderzoeksmiddel gaat gepaard met bepaalde risico's.

Voorvallen die het vaakst (\*10%) werden gezien bij patiënten met migraine en

clusterhoofdpijn die LY2951742 kregen waren pijn, roodheid, jeuk, blauwe plekken, zwelling en/of verharding op de plaats van injectie.

De onderzoeksprocedures, waaronder bloedafnames, elektrocardiogrammen, subcutane injecties en urineanalyse houden ook bepaalde risico's in. Het onderzoeksmiddel, de onderzoeksprocedures en de combinatie kunnen ook andere, onbekende risico's inhouden.

In het Patiënteninformatieblad en het Onderzoekersdossier vindt u een gedetailleerde beschrijving van de risico's.

## Contactpersonen

### Publiek

Eli Lilly

Island House, Eastgate Business Park -  
Little Island -  
IE

### Wetenschappelijk

Eli Lilly

Island House, Eastgate Business Park -  
Little Island -  
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)**

1. Mannelijke en vrouwelijke poliklinische patiënten van 18 tot en met 65 jaar oud vóór ondertekening van de geïnformeerde toestemming.
2. Bij bezoek 1 moeten de patiënten een voorgeschiedenis van chronische clusterhoofdpijn hebben, die wordt onderscheiden van episodische clusterhoofdpijn zoals gedefinieerd door IHS ICHD-3 bèta (ICHD-3 2013).
3. Niet te delen met mogelijke patiënten: Tijdens SP II een baseline aanvalsfrequentie van clusterhoofdpijn (op basis van ePRO leveranciersverslag over geschiktheid) hebben van:  
[3a] minimaal 8 aanvallen van clusterhoofdpijn;  
[3b] maximaal 8 aanvallen van clusterhoofdpijn per dag.  
NB: Een patiënt met 2 of meer opeenvolgende dagen zonder aanval tijdens de baseline-beoordeling wordt uitgesloten. Indien een patient niet in aanmerking komt vanwege het voorkomen van >8 clusterhoofdpijnaanvallen per dag, kan de patiënt in aanmerking komen voor re-screening.
4. Voor patiënten die een preventieve behandeling voor clusterhoofdpijn volgen: moeten een stabiel behandelingschema volgen (met een stabiele dosis gedurende ten minste 2 maanden vóór het begin van SP II), dat kan bestaan uit verapamil (maximale dagdosering: 480 mg), lithium, melatonine, valproaat, gabapentine en topiramaat. Gebruik van andere preventieve behandelingen voor clusterhoofdpijn is niet toegestaan.
5. Er wordt naar de mening van de onderzoeker geen spontane remissie tijdens de behandelingsfase verwacht op basis van de voorgeschiedenis van de patiënt betreffende de periodiciteit.
6. Bij bezoek 1 aanvallen van clusterhoofdpijn kunnen onderscheiden van andere soorten hoofdpijn (d.w.z. spanningshoofdpijn, migraine).
7. Onderzoeker is van mening dat de patiënt betrouwbaar is wat betreft het volgen van alle onderzoeksprocedures, zich houden aan alle bezoeken van het onderzoek en aan de eisen van het onderzoek.
8. Vrouwen die een kind kunnen krijgen mogen deelnemen aan het onderzoek.
  - a. Vrouwen die een kind kunnen krijgen moeten een negatief resultaat voor een zwangerschapstest hebben (op basis van een serum zwangerschapstest) ten tijde van de inschrijving en moeten ermee instemmen een betrouwbare anticonceptiemethode te gebruiken tijdens het onderzoek en gedurende 5 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel.
  - b. Mannelijke patiënten stemmen ermee in een betrouwbare anticonceptiemethode te gebruiken tijdens het onderzoek en gedurende 5 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel.
  - c. Vrouwen die geen kind kunnen krijgen zijn vrouwen die onvruchtbaar zijn door chirurgische sterilisatie (ten minste 6 weken na chirurgische bilaterale oöforectomie met of zonder hysterectomie of ten minste 6 weken na tubaligatie) bevestigd door anamnese, of menopauze.
9. Hebben geen van de volgende uitgesloten geneesmiddelen of andere behandelingen voor clusterhoofdpijn genomen binnen het genoemde tijdsbestek:
  - a. gebruik binnen 14 dagen vóór SP II van een van de volgende middelen: dihydroergotamine of ergotderivaten; gabapentine; lithium; melatonine; methergine; topiramaat;

valproaat; verapamil, opiaten;

b. gebruik binnen 30 dagen vóór SP II van een van de volgende middelen: systemische of geïnjekteerde corticosteroïden; blokkade van de nervus occipitalis; blokkade van een andere craniale of extracraniale zenuw; neurostimulatiebehandeling.

NB: Patiënten mogen de volgende middelen gebruiken als acute/couperende behandeling voor hun aanvallen van clusterhoofdpijn: high-flow zuurstof; orale triptanen, subcutane injectie van sumatriptan; neusspray met sumatriptan; neusspray met zolmitriptan; paracetamol en NSAID's.

10. Gedurende het onderzoek (geïnformeerde toestemming tot en met bezoek 24) ermee instemmen geen verslavende middelen (conform de federale richtlijnen van de Verenigde Staten) te gebruiken, zoals onder andere cannabinoïden, cannabis, psilocybine (paddenstoelen), lsd en 2-bromo-lsd.

11. Ermee instemmen geen persoonlijke medische gegevens betreffende het onderzoek of informatie over het onderzoek te posten op websites of sociale media (bijvoorbeeld Facebook, Twitter, LinkedIn, Google+, enz.) tot het hele onderzoek is voltooid.

12. Hebben schriftelijke geïnformeerde toestemming gegeven.

De geplande patiëntenpopulatie bestaat uit volwassen poliklinische patiënten (18 tot en met 65 jaar oud) die voldoen aan de diagnostische criteria voor chronische clusterhoofdpijn van de IHS ICHD-3-bèta (International Headache Society's International Classification of Headache Disorders, Third Edition, bètaversie). Zie pagina 30 van het klinisch protocol voor de diagnostische criteria voor clusterhoofdpijn van ICHD-3-bèta.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

13. Momenteel zijn ingeschreven in, of binnen de laatste 30 dagen voor bezoek 1 zijn gestopt met, een klinisch onderzoek van een onderzoeksmiddel of -hulpmiddel, of gelijktijdig zijn ingeschreven in een ander soort medisch onderzoek dat wetenschappelijk of medisch niet compatibel met dit onderzoek wordt geacht.

14. Huidig gebruik van of eerdere blootstelling aan een CGRP-antistof (met inbegrip van LY2951742), een antistof tegen de CGRP-receptor, of een antistof voor de zenuwgroeifactor (nerve growth factor; NGF), met inbegrip van deelname in het verleden aan een klinisch onderzoek naar CGRP, de CGRP-receptor of NGF-antistoffen.

15. Patiënten die andere therapeutische antistoffen nemen of deze naar verwachting zullen gaan nemen tijdens het onderzoek (bijvoorbeeld adalimumab, infliximab, trastuzumab, bevacizumab, enz.). Eerder gebruik van andere therapeutische antistoffen is toegestaan als er een adequate uitwasperiode heeft plaatsgevonden (\*5 halfwaardetijden) vóór SPII.

16. De volgende aan hoofdpijn of pijn gerelateerde aandoeningen sluiten de patiënt uit van deelname:

a. Huidige diagnose van hoofdpijn door medicatiemisbruik (Medication Overuse Headache; MOH) zoals gedefinieerd door ICHD-3 bèta binnen 3 maanden vóór bezoek 3. NB: dagelijks gebruik van triptanen voor dagelijkse aanvallen van clusterhoofdpijn is toegestaan op voorwaarde dat het niet leidt tot MOH van een ander type.

b. Ooit migrainevarianten hebben gehad die ischemie zou kunnen inhouden of daarmee worden verward; specifiek hemiplegische (sporadisch of familiaal) migraine, oftalmoplegische

migraine en basilaire migraine gedefinieerd door ICHD-3 bèta.

c. Nemen indomethacine en/of hebben vermoedelijk een andere, afzonderlijke trigeminale autonome cefalgie, zoals hemicrania continua, paroxismale hemicranie of kortdurende unilaterale neuralgiforme hoofdpijnaanvallen (SUNCT of SUNA).

d. Hebben een ander belangrijk pijnprobleem dat de onderzoeksbeoordelingen zou kunnen verstoren, naar de mening van de onderzoeker.

17. Patiënten bij wie botulinetoxine type A of B is toegediend in het hoofd- of halsgebied binnen 4 maanden voor SPII, voor de behandeling van clusterhoofdpijn of andere stoornissen, of voor cosmetisch gebruik.

18. (Ooit) diepe hersenstimulatie hebben gehad.

19. Teken van een belangrijke actieve of onstabiele psychiatrische ziekte op basis van de anamnese, zoals bipolaire stoornis, schizofrenie, persoonlijkheidsstoornissen of andere ernstige stemmings- of angststoornissen.

NB: patiënten met een depressieve stoornis of gegeneraliseerde angststoornis, wiens ziekte-toestand stabiel wordt geacht en naar verwachting stabiel zal blijven tijdens het onderzoek, naar de mening van de onderzoeker, kunnen worden overwogen voor inschrijving, als ze geen uitgesloten geneesmiddel(en) gebruiken.

20. Lopen volgens de onderzoeker een aanzienlijk risico op zelfdoding.

21. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

22. De volgende aan het hart- en vaatstelsel gerelateerde aandoeningen sluiten de patiënt uit van deelname:

a. Vóór bezoek 3 (randomisatie) ECG's hebben die acute afwijkingen vertonen van:

i. tekenen van een vertraagde ventriculaire repolarisatie met inbegrip van onder andere een gecorrigeerde QT (volgens de Bazett-formule (QTcB))  $>470$  msec voor vrouwen en  $>450$  voor mannen, en/of

ii. tekenen van atrioventriculaire (AV) depolarisatie van PR  $>220$ , of geleidingsvertraging van QRS  $>120$  en/of

iii. tekenen van ischemie of een van de kwalitatieve bevindingen die wijzen op ST- of J-punt-elevatie, met uitzondering van die bevindingen die stroken met vroege repolarisatie (niet-ischemisch).

b. Voorgeschiedenis van myocardinfarct (MI), onstabiele angina (unstable angina; UA), percutane coronaire interventie, bypassgraft van de kransslagader of diepe veneuze trombose/longembolie binnen 6 maanden voor de screening, of een cardiovasculaire operatie of percutane coronaire angioplastiek hebben gepland.

c. Ooit vasospastische angina of beroerte hebben gehad, of recente voorgeschiedenis (6 maanden) van bezoek aan de spoedeisende hulp voor pijn op de borst waarbij een ischemisch of cardiaal voorval niet werd uitgesloten.

d. Klinische tekenen van perifere vasculaire aandoening (bijv. ziekte van Buerger) of diagnose van Raynaud-fenomeen.

e. Voorgeschiedenis van intracraniaal aneurysma of aneurysma van de a. carotis, intracraniale bloeding, of beroerte.

f. Ongecontroleerde hoge bloeddruk, gekenmerkt door een systolische bloeddruk  $>160$  mmHg of diastolische bloeddruk  $>100$  mmHg bij 2 of meer bloeddrukmetingen vóór bezoek 3.

23. De volgende aandoeningen sluiten de patiënt uit van deelname:

a. Ooit epileptische aanvallen hebben gehad (met uitzondering van febriele epileptische aanvallen in de jeugd).

- b. Een voorgeschiedenis of aanwezigheid van een andere medische ziekte hebben, met inbegrip van onder andere een cardiovasculaire, hepatische, respiratoire, hematologische, endocriene, psychiatrische of neurologische ziekte, of een klinisch significante afwijking in een laboratoriumresultaat, die naar het oordeel van de onderzoeker, wijst op een medisch probleem dat deelname aan het onderzoek zou beletten.
  - c. Vóór bezoek 3 kunnen patiënten met een verhoging van \*2X de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) voor alanineaminotransferase (ALAT), of \*1,5x de ULN voor totale bilirubine (TBL) of alkalische fosfatase (AF) opnieuw onderzocht worden. De resultaten moeten besproken worden met Lilly Medical en beoordeeld worden als niet klinisch significant voordat de patiënt ingesloten wordt.
  - d. Patiënten met een voorgeschiedenis van intracraniale tumoren of aanzienlijk hoofdtrauma moeten besproken worden met Lilly Medical om te beoordelen dat er geen medisch probleem bestaat dat deelname aan de studie zou uitsluiten, voordat de patiënt geïnccludeerd wordt.
24. De volgende geneesmiddel- of alcoholgerelateerde aandoeningen sluiten de patiënt uit van deelname:
- a. Patiënten die er niet mee instemmen geen alcohol te gebruiken tijdens SP II en SP III van het onderzoek. Patiënten worden echter aangemoedigd om tijdens het hele onderzoek geen alcohol te gebruiken.
  - b. Voorgeschiedenis van misbruik/afhankelijkheid van drugs, alcohol, opiaten of barbituraten binnen 1 jaar vóór SP II (bovenmatig of routinematig gebruik naar het oordeel van de onderzoeker) of momenteel drugs gebruiken (met inbegrip van onder andere opiaten, barbituraten en cannabis), of voorgeschreven of vrij verkrijgbare medicijnen zodanig gebruiken dat dit volgens de onderzoeker wijst op misbruik/afhankelijkheid. Dit exclusie criterium is niet van toepassing op tabak en cafeïne.
  - c. Voorgeschiedenis van gebruik van psilocybine (paddenstoelen), lsd of 2-bromo-lsd binnen 2 maanden vóór SP II.
  - d. Een positieve drugtest op urine hebben voor verslavende middelen vóór randomisatie.
- NB: De test mag eenmaal worden herhaald als het resultaat van de drugtest positief is voor een voorgeschreven middel of als er, naar het oordeel van de onderzoeker, een aanvaardbare verklaring is voor het positieve resultaat. De resultaten van de herhaalde test moeten negatief zijn vóór bezoek 3. Als een patiënt niet in aanmerking komt vanwege een positieve drugtest op urine, kan de patiënt in aanmerking komen voor re-screening.
25. Minder dan 5 van 7 dagen van het dagelijks ePRO-dagboek hebben ingevuld tijdens de baseline beoordeling (gedefinieerd in Statistische methoden, Rubriek 12), als bewijs van gebrek aan naleving.
26. Werknemers van Lilly of personeel van het onderzoekscentrum die rechtstreeks verbonden zijn met dit onderzoek en hun directe familie. Directe familie wordt gedefinieerd als een echtgeno(o)t(e), ouder, kind, broer of zus, hetzij biologisch hetzij wettig geadopteerd.
27. Bekende overgevoeligheid voor meerdere geneesmiddelen, monoklonale antistoffen of andere therapeutische eiwitten, of voor LY2951742 of een van de niet-werkzame bestanddelen.
28. Patiënten met BMI (body mass index)  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>.

# 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: | 11-01-2017            |
| Aantal proefpersonen:   | 7                     |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| Soort:          | Geneesmiddel |
| Merknaam:       | Galcanezumab |
| Generieke naam: | LY2951742    |

## Ethische beoordeling

|                     |                        |
|---------------------|------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 22-08-2016             |
| Soort:              | Eerste indiening       |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 28-09-2016             |
| Soort:              | Eerste indiening       |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |

|                     |                        |
|---------------------|------------------------|
| Datum:              | 21-11-2016             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 24-11-2016             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 24-02-2017             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 22-03-2017             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 20-04-2017             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 26-04-2017             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 13-12-2017             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 19-12-2017             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 01-05-2018             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |

|                     |                        |
|---------------------|------------------------|
| Datum:              | 09-05-2018             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 09-01-2019             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 14-01-2019             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 12-02-2019             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 13-02-2019             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 25-09-2019             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 04-11-2019             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |

## 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            | EUCTR2014-0005429-11-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT02438826             |
| CCMO               | NL58464.028.16          |