

Een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, dubbeldummy, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen waarin de werkzaamheid en veiligheid worden vergeleken van de behandeling (intraveneus/subcutaan en subcutaan) met 2 dosisschema*s TEV-48125 versus placebo ter preventie van episodische clusterhoofdpijn

Gepubliceerd: 07-02-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het demonstreren van de werkzaamheid van fremanezumab in de preventie van ECH bij volwassen patiënten. * Het primaire werkzaamheidseindpunt van dit onderzoek is de gemiddelde verandering ten opzichte van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Hoofdpijnen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47278

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TV48125-CNS-30056

Aandoening

- Hoofdpijnen

Synoniemen aandoening

Clusterhoofdpijn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: TEVA Pharma

Overige ondersteuning: Teva Branded Pharmaceutical Products R&D;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronische Clusterhoofdpijn, Placebo, Preventie, TEV-48125

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

* de gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline (aanlooperperiode) in het gemiddelde aantal wekelijkse aanvallen van clusterhoofdpijn (CH) gedurende de periode van 4 weken na toediening van de eerste dosis IMP, d.w.z. op basis van gegevens voor week 0 tot week 4

* het aandeel patiënten die een reductie van *50% ten aanzien van de baseline (aanlooperperiode) vertonen in het gemiddelde aantal maandelijkse aanvallen van clusterhoofdpijn (CH) gedurende een periode van 4 weken nadat de eerste dosis IMP is toegediend, op basis van gegevens voor week 0 tot week 4

* de gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline (aanlooperperiode) in het aantal aanvallen van CH gedurende de periode van 12 weken na toediening van de eerste dosis IMP, d.w.z. op basis van gegevens voor week 0 tot week 12

* de gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline (aanlooperperiode) in

het aantal aanvallen van CH gedurende de periode van 4 weken na toediening van de derde dosis IMP, d.w.z. op basis van gegevens voor week 8 tot week 12

* de gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline (aanlooperperiode) in het gemiddelde aantal dagen per week met gebruik van specifieke medicatie voor acute clusterhoofdpijn (geneesmiddelen met triptans en ergot) gedurende een periode van 12 weken nadat de eerste dosis IMP is toegediend, d.w.z. op basis van de gegevens voor week 0 tot week 12

* de gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline (aanlooperperiode) in het aantal dagen per week waarin zuurstof wordt toegediend ter behandeling van ECH gedurende de periode van 12 weken na toediening van de eerste dosis IMP, d.w.z. op basis van gegevens voor week 0 tot week 12

* beoordeling van de waargenomen vooruitgang van de patiënt, zoals bepaald aan de hand van Patient Perceived Satisfactory Improvement (PPSI) na 1, 4, 8 en 12 weken nadat de eerste dosis IMP is toegediend in verhouding tot de baseline (dag 0)

Secundaire uitkomstmaten

* optreden van bijwerkingen tijdens het verloop van het onderzoek

* resultaten van klinisch laboratoriumonderzoek (serumchemie, hematologie, coagulatie en urineanalyse) bij elk bezoek

* meting van vitale functies (systolische en diastolische bloeddruk, temperatuur gemeten in de mond en polsfrequentie) bij elk bezoek. Opmerking: De zuurstofsaturatie zal gemeten worden in gevallen van vermoeden van anafylaxie en ernstige overgevoeligheid. De ademhalingsfrequentie zal ook gemeten worden in deze gevallen, maar niet als standaard vitale functie.

- * Bevindingen uit 12-afleidingen-elektrocardiogram (ECG) bij de screening, baseline en in week 12
- * gebruik van gelijktijdige geneesmiddelen tijdens het onderzoek
- * klinisch significante veranderingen in lichamelijke onderzoeken, waaronder het lichaamsgewicht
- * beoordelingen van injectieplaatsreacties (d.w.z. erytheem, induratie en ecchymose) en pijn aanpak op de injectieplaats
- * optreden van overgevoelighedsreacties/ anafylaxie
- * zelfmoordgedachten en -gedrag zoals gemeten door de elektronische Columbia Suicide Severity Rating Scale (eC-SSRS)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit is een 13 weken durend onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van behandeling met 2 dosisschema's fremanezumab versus placebo bij volwassen patiënten voor de preventie van ECH. Patiënten die schriftelijke geïnformeerde toestemming geven en een screeningbezoek voltooien (bezoek 1), zullen beginnen aan een aanlooperperiode die minstens 1 week (+3 dagen) zal duren waarin ze baseline-informatie over hun CH-aanvallen zullen invoeren in een elektronisch dagboek. Patiënten zullen terugkeren naar het onderzoekscentrum na het voltooien van de aanlooperperiode (bezoek 2 [week 0]) en patiënten die blijven voldoen aan de vereisten voor deelname zullen worden gerandomiseerd om test-IMP (fremanezumab 900 mg i.v. of 675 mg s.c. gevolgd door fremanezumab of placebo 225 mg s.c. elke maand) of placebo-IMP (placebo i.v. en s.c. gevolgd door enkelvoudige doses placebo s.c. elke maand) te ontvangen. Een EvB-bezoek zal ongeveer 4 weken na toediening van de laatste dosis IMP plaatsvinden ter beoordeling van ADA's, de fremanezumab-concentraties, biomarkers en veiligheid. De werkzaamheid zal worden beoordeeld aan de hand van gegevens van de CH-aanvallen die tijdens de hele behandelingsperiode in een elektronisch dagboek worden ingevoerd en de afname van vragenlijsten om de CH-gerelateerde invaliditeit, de verandering van de kwaliteit van leven, de gezondheidstoestand en de tevredenheid over de behandeling te beoordelen. De veiligheid van fremanezumab bij patiënten met CH zal worden beoordeeld aan de hand van vragen

naar bijwerkingen en gelijktijdige medicatie, ECG's, metingen van vitale functies, klinische laboratoriumtesten, lichamelijke onderzoeken, injectieplaatsreacties/pijnbeoordelingen, beoordelingen voor anafylaxie en overgevoeligheid en afname van de e-CSSRS. Daarnaast zal er bloed worden afgenomen voor analyses van de farmacokinetiek, immunogeniciteit, biomarkers en farmacogenomica (tenzij de lokale wetgeving dit niet toestaat) en zal urine worden afgenomen voor een biomarkeranalyse.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het demonstreren van de werkzaamheid van fremanezumab in de preventie van ECH bij volwassen patiënten.

* Het primaire werkzaamheidseindpunt van dit onderzoek is de gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline (aanlooperperiode) in het gemiddelde aantal wekelijkse aanvallen van clusterhoofdpijn (CH) gedurende de periode van 4 weken na toediening van de eerste dosis IMP, d.w.z. op basis van gegevens voor week 0 tot week 4

Een secundaire doelstelling van dit onderzoek is het verder demonstreren van de werkzaamheid van fremanezumab in de preventie van ECH bij volwassen patiënten. De secundaire werkzaamheidseindpunten om de werkzaamheid verder te demonstreren zijn:

- * het aandeel patiënten die een reductie van *50% ten aanzien van de baseline (aanlooperperiode) vertonen in het gemiddelde aantal maandelijkse aanvallen van clusterhoofdpijn (CH) gedurende een periode van 4 weken nadat de eerste dosis IMP is toegediend, op basis van gegevens voor week 0 tot week 4
- * de gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline (aanlooperperiode) in het aantal aanvallen van CH gedurende de periode van 12 weken na toediening van de eerste dosis IMP, d.w.z. op basis van gegevens voor week 0 tot week 12
- * de gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline (aanlooperperiode) in het aantal aanvallen van CH gedurende de periode van 4 weken na toediening van de derde dosis IMP, d.w.z. op basis van gegevens voor week 8 tot week 12
- * de gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline (aanlooperperiode) in het gemiddelde aantal dagen per week met gebruik van specifieke medicatie voor acute clusterhoofdpijn (geneesmiddelen met triptans en ergot) gedurende een periode van 12 weken nadat de eerste dosis IMP is toegediend, d.w.z. op basis van de gegevens voor week 0 tot week 12
- * de gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline (aanlooperperiode) in het aantal dagen per week waarin zuurstof wordt toegediend ter behandeling van ECH gedurende de periode van 12 weken na toediening van de eerste dosis IMP, d.w.z. op basis van gegevens voor week 0 tot week 12
- * beoordeling van de waargenomen vooruitgang van de patiënt, zoals bepaald aan de hand van Patient Perceived Satisfactory Improvement (PPSI) na 1, 4, 8 en 12 weken nadat de eerste dosis IMP is toegediend in verhouding tot de baseline (dag 0)

Een secundaire doelstelling van dit onderzoek is het beoordelen van de

veiligheid van fremanezumab bij volwassen patiënten met ECH.

De secundaire veiligheidseindpunten zijn als volgt:

- * optreden van bijwerkingen tijdens het verloop van het onderzoek
- * resultaten van klinisch laboratoriumonderzoek (serumchemie, hematologie, coagulatie en urineanalyse) bij elk bezoek
- * meting van vitale functies (systolische en diastolische bloeddruk, temperatuur gemeten in de mond en polsfrequentie) bij elk bezoek. Opmerking: De zuurstofsaturatie zal gemeten worden in gevallen van vermoeden van anafylaxie en ernstige overgevoeligheid. De ademhalingsfrequentie zal ook gemeten worden in deze gevallen, maar niet als standaard vitale functie.
- * Bevindingen uit 12-afleidingen-elektrocardiogram (ECG) bij de screening, baseline en in week 12
- * gebruik van gelijktijdige geneesmiddelen tijdens het onderzoek
- * klinisch significante veranderingen in lichamelijke onderzoeken, waaronder het lichaamsgewicht
- * beoordelingen van injectieplaatsreacties (d.w.z. erytheem, induratie en ecchymose) en pijn aanpak op de injectieplaats
- * optreden van overgevoelighedsreacties/ anafylaxie
- * zelfmoordgedachten en -gedrag zoals gemeten door de elektronische Columbia Suicide Severity Rating Scale (eC-SSRS)

Onderzoeksopzet

Dit is een 13 weken durend multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, dubbeldummy, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen waarin de werkzaamheid en veiligheid wordt vergeleken van behandeling met 2 dosisschema's fremanezumab versus placebo bij volwassen patiënten voor de preventie van ECH. Dit onderzoek zal bestaan uit een screeningbezoek, een aanloopfase die 1 week (+3 dagen) duurt en een 12 weken durende dubbelblinde behandelingsperiode. Tijdens een CH-aanval, mogen patiënten, indien nodig, medicatie voor acute hoofdpijn innemen om de acute hoofdpijn te behandelen.

Patiënten zullen een screeningbezoek voltooien (bezoek 1) na het geven van schriftelijke geïnformeerde toestemming en patiënten die in aanmerking komen zullen beginnen aan een aanlooperperiode die minstens 1 week (+3 dagen) zal duren waarin ze baseline-informatie over hun CH-aanvallen zullen invoeren in een elektronisch dagboek. Patiënten zullen terugkeren naar het onderzoekscentrum na voltooiing van de aanlooperperiode (bezoek 2 [week 0]). Patiënten die minstens 7 CH-aanvallen hadden tijdens de aanlooperperiode en die blijven voldoen aan de inclusiecriteria (waaronder invoer van informatie over CH-aanvallen in een elektronisch dagboek waaruit naleving voor het invullen van gegevens blijkt voor 85% van de dagen tijdens de aanlooperperiode) zullen tijdens bezoek 2 (week 0) willekeurig worden toegewezen aan 1 van 3 behandelingsgroepen in een verhouding van 1:1:1.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen een screeningbezoek voltooien (bezoek 1) na het geven van schriftelijke geïnformeerde toestemming en patiënten die in aanmerking komen zullen beginnen aan een aanlooperperiode die minstens 1 week (+3 dagen) zal duren waarin ze baseline-informatie over hun CH-aanvallen zullen invoeren in een elektronisch dagboek. Patiënten zullen terugkeren naar het onderzoekscentrum na voltooiing van de aanlooperperiode (bezoek 2 [week 0]). Patiënten die minstens 7 CH-aanvallen hadden tijdens de aanlooperperiode en die blijven voldoen aan de inclusiecriteria (waaronder invoer van informatie over CH-aanvallen in een elektronisch dagboek waaruit naleving voor het invullen van gegevens blijkt voor 85% van de dagen tijdens de aanlooperperiode) zullen tijdens bezoek 2 (week 0) willekeurig worden toegewezen aan 1 van 3 behandelingsgroepen in een verhouding van 1:1:1. Om de blinding te behouden tijdens het hele onderzoek, zal het aantal infusen en injecties bij elk bezoek hetzelfde zijn voor alle patiënten, ongeacht de behandelingsgroep waarin ze zijn gerandomiseerd. Alle patiënten zullen dus een i.v. infuus van het test-IMP of placebo-IMP ontvangen gevolgd door 3 s.c. injecties van test-IMP of placebo-IMP tijdens bezoek 2 (week 0) en alle patiënten zullen enkelvoudige s.c. injecties van test-IMP of placebo-IMP ontvangen tijdens bezoeken 3 en 4 (respectievelijk week 4 en 8). Patiënten zullen ook terugkeren voor een bezoek van einde van behandeling (EvB) ongeveer 4 weken na de toediening van de laatste dosis IMP, om de antigeenemiddelantilichamen (ADA's), de fremanezumab-concentraties, biomarkers en veiligheidsbeoordelingen te evalueren. De doses, schema's en toedieningswegen van fremanezumab die in dit dubbelblind, dubbeldummy, placebogecontroleerd onderzoek worden beoordeeld, werden op basis van 3 sleutelfactoren geselecteerd. Ten eerste: simulaties suggereren dat C_{max} de meest significante farmacokinetische parameter is voor de werkzaamheid van fremanezumab (bij migraine). Omdat CH als een van de meest ernstige vormen van pijn wordt beschouwd die een persoon kan ervaren, zijn behandelingen die snelle en blijvende verlichting (d.w.z. voor de duur van de clusterperiode) een prioriteit voor deze patiëntenpopulatie. Ten tweede: de biologische aard van de ziekte zorgt ervoor dat behandelingen neuronen van de derde orde ongevoelig maken, maar niet die van de tweede orde (zoals het geval is bij migraine), wat suggereert dat hoge concentraties van blokkade bij neuronen van de eerste orde noodzakelijk zouden zijn. Ten derde: het gunstige veiligheidsprofiel van het geneesmiddel en de berekende veiligheidsmarges die op modellen en simulaties zijn gebaseerd, en ook de klinische en niet-klinische veiligheidsgegevens over blootstelling, suggereren dat de voorgestelde doses, schema's en toedieningswegen geen veiligheidsproblemen zullen veroorzaken. In het huidige onderzoek worden er hoge doses gepland voor de eerste dosis (900 mg i.v. of 675 mg s.c.) om een snelle respons op te leveren, met name na i.v. infuus waarbij hogere piekplasmaconcentraties (C_{max}) over het algemeen optreden tijdens of kort na het eind van het infuus (mediane t_{max}-waarden van 1,0 tot 5,0 uur na het begin van het i.v. infuus) in vergelijking met 96 tot 108 uur na de dosis voor s.c. injecties. De 2 vormen van oplaaddosis zullen gegevens opleveren die het voordeel zullen bevestigen van ofwel de i.v. of de s.c. toediening als oplaaddosis. Maandelijkse doses van 225 mg fremanezumab werden aan de aanvankelijke dosis van 900 mg i.v. toegevoegd voor het instandhouden van de werkzaamheid. Op basis van modellen zou het gebruik van een oplaaddosis ervoor moeten zorgen dat patiënten sneller de steady-state bereiken. De dosis van 675 mg s.c. elke drie maanden in deze ECH-populatie zal het mogelijk maken om een enkelvoudige behandelingsdosis te beoordelen, rekening houdend met de periodes van remissie die horen bij deze vorm van CH.

Inschatting van belasting en risico

Risico's van het onderzoeksgeneesmiddel

Zoals alle geneesmiddelen kan fremanezumab ook bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen daar last van krijgt. De mogelijke ongemakken, bijwerkingen en risico's van behandeling met fremanezumab zijn niet allemaal bekend. Over het algemeen wordt dit geneesmiddel goed verdragen. In totaal hebben 484 proefpersonen/patiënten (118 gezonde proefpersonen en 366 patiënten met migraine) behandeld met minstens 1 dosis TEV-48125 in eerdere klinische onderzoeken. Er zijn ook 5 andere lopende klinische onderzoeken met het onderzoeksgeneesmiddel voor migraines. In deze rubriek worden de meest voorkomende bijwerkingen beschreven bij proefpersonen die werden behandeld met fremanezumab :

- Irritaties/reacties op de plaats waar bij enkele patiënten fremanezumab via een onderhuidse injectie werd toegediend:

- * erytheem op de injectieplaats (roodheid van de huid dat vaak wijst op een infectie of ontsteking) - (15 patiënten die fremanezumab kregen toegediend, en 5 patiënten die een placebo kregen toegediend).
- * pijn op de injectieplaats - (38 patiënten die fremanezumab kregen toegediend, en 13 patiënten die een placebo kregen toegediend).
- * jeuk op de injectieplaats - (7 patiënten die fremanezumab kregen toegediend, en 0 patiënten die een placebo kregen toegediend).
- * dermatitis op de injectieplaats (ontsteking van de huid) - (3 patiënten die fremanezumab kregen toegediend, en 0 patiënten die een placebo kregen toegediend).
- * geneesmiddelenovergevoeligheid (werd vastgesteld bij één patiënt die fremanezumab intraveneus kreeg toegediend (reactie op het infuus), en bij één patiënt die fremanezumab via een onderhuidse injectie kreeg toegediend).

- Reactie door het infuus bij patiënten die fremanezumab intraveneus kregen toegediend:

- * pijn op de toedieningsplaats
- * reactie door het infuus

Andere gemelde bijwerkingen waren hoofdpijn, rugpijn en infecties van de bovenste luchtwegen. Mogelijke risico's van inname van het onderzoeksgeneesmiddel omvatten perivasculaire ontsteking, ontwikkeling van antidrug-antilichamen (ADA's), verhoogde concentratie leverenzymen en cardiovasculaire effecten (bv. op de bloeddruk, de hartslag, enz.).

Andere geneesmiddelen die samen met fremanezumab worden genomen, kunnen de kans op ongewenste effecten verhogen. Het risico is afhankelijk van hoeveel u van ieder medicijn elke dag inneemt, en hoelang u de medicijnen samen inneemt. Als uw onderzoeksarts voorschrijft deze medicijnen regelmatig in te nemen, moet u zich nauwgezet aan dat voorschrift houden.

Zoals in het geval van infusie van een ander geneesmiddel van deze klasse is er het met het infuus gerelateerde risico op koorts, hoofdpijn, misselijkheid, braken of lage bloeddruk.

Risico's van bloedafname

Tijdens dit onderzoek wordt bloed afgenomen. Via een naald in een ader in uw arm wordt een klein bloedmonster afgenomen. Hoewel één bloedafname meestal voldoende is, kan het nodig zijn een tweede bloedmonster af te nemen als de eerste afname niet is gelukt. Het afnemen van bloedmonsters kan leiden tot flauwvallen en enige pijn en/of een blauwe plek op de plaats op uw arm waar het bloed werd afgenomen. In zeldzame gevallen kan er een infectie optreden.

Uw zwangerschap of die van uw partner

Informatie voor vrouwen:

Het is onbekend welke risico's zwangere vrouwen of ongeboren baby's lopen door het gebruik van TEV-48125. Daarom moeten vrouwen voorafgaand aan het onderzoek en net voor toediening van TEV-48125 een zwangerschapstest ondergaan. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, mogen niet deelnemen aan dit onderzoek. Vrouwen mogen tijdens dit onderzoek niet zwanger raken. Als u een vrouw in de vruchtbare leeftijd bent, moet u tijdens dit onderzoek en tot 7,5 maand na de laatste dosis een betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken. Bepaalde geneesmiddelen (bijvoorbeeld antibiotica) kunnen een effect hebben op hormonale voorbehoedsmiddelen, waardoor deze niet goed werken. Vertel uw onderzoeksarts welke overige geneesmiddelen u gebruikt.

Informatie voor mannen:

Mannen moeten er rekening mee houden dat hun partner tijdens het onderzoek niet zwanger mag worden. Vertel dit aan uw partner.

De effecten van het onderzoeksgeneesmiddel op het mannelijke voortplantingsstelsel zijn op dit moment onbekend. Tijdens het onderzoek en gedurende 7,5 maand na beëindiging ervan moet u een anticonceptiemethode gebruiken.

Contactpersonen

Publiek

TEVA Pharma

Moores Road 41
Frazer, Pennsylvania 19355
US

Wetenschappelijk

TEVA Pharma

Moores Road 41
Frazer, Pennsylvania 19355
US

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)

- a. Patiënten zijn in staat om ondertekende geïnformeerde toestemming te verstrekken zoals beschreven in bijlage D, wat ook naleving inhoudt van de vereisten en beperkingen vermeld in het formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) en in dit protocol.
- b. De patiënt is een man of vrouw van 18 tot en met 70 jaar oud.
- c. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van ECH volgens de criteria van ICHD-3 bèta (Headache Classification Committee of the IHS 2013) sinds *12 maanden voorafgaand aan de screening waaronder het volgende:
 - * Aanvallen van ernstige, strikt unilaterale pijn die orbitaal, supraorbitaal, temporaal of een combinatie van deze locaties is, die 15 tot 180 minuten duurt en optreedt van eenmaal per dag om de twee dagen tot 8 keer per dag in de periode dat de aandoening actief is
 - * De pijn is geassocieerd met minstens 1 van de volgende symptomen of tekenen: ipsilaterale conjunctivale injectie, traanproductie, neusverstopping, rhinorroe, zweten op het voorhoofd en het gezicht, miose en/of ptose en/of ooglidooedeem, en/of gevoel van rusteloosheid of agitatie.
 - * CH-aanvallen die optreden in periodes van 7 dagen tot 1 jaar, gescheiden door pijnvrije periodes die minstens 1 maand duren.
- d. CH-aanvallen van een nieuwe clustercyclus zijn binnen 2 weken (tot en met 14 dagen) voorafgaand aan de screening gestart en, op basis van de medische voorgeschiedenis van de patiënt, wordt verwacht dat de CH-aanvallen van de patiënt *6 weken na het

screeningbezoek zullen aanhouden.

e. De patiënt heeft een totaal lichaamsgewicht van ≥ 45 kg

f. De patiënt gebruikt geen of ≤ 2 gelijktijdige geneesmiddelen die vaak voorgeschreven worden als preventieve behandelingen voor CH (bijlage H), ongeacht de indicatie waarvoor de medicatie werd voorgeschreven. Patiënten moeten al minstens 2 weken een stabiele dosis en dosisschema volgen voorafgaand aan de screening en ook tijdens het onderzoek.

g. Als een patiënt botox ontvangt, dient dit volgens een stabiel dosisschema te gebeuren, gedefinieerd als ≤ 2 cycli botox voorafgaand aan de screening. De patiënt mag geen botox ontvangen tijdens de aanloopfase van de evaluatieperiode (4 weken) waar het primaire eindpunt wordt beoordeeld.

h. De patiënt heeft naleving van het invullen van het elektronisch hoofdpijndagboek aangetoond tijdens de aanloopperiode door op minstens 85% van de dagen tijdens de aanloopperiode hoofdpijngegevens in te vullen.

i. De patiënt heeft minstens 7 CH-aanvallen tijdens de aanloopperiode.

j. De patiënt verkeert in goede gezondheid volgens het oordeel van de onderzoeker en zoals bepaald door een medische en psychiatrische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, 12-afleidingen-ECG en serumchemie, hematologie, coagulatie en urineanalyse

k. Vrouwen kunnen alleen ingeschreven worden als ze een negatieve test in serum op bèta-humaan choriongonadotropine (β -HCG) afleggen bij de screening of als ze steriel of postmenopauzaal zijn en die geen borstvoeding geven. De definities van steriel en postmenopauzaal staan vermeld in bijlage E.

l. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen en wiens mannelijke partners mogelijk vruchtbaar zijn (d.w.z. dat ze geen vasectomie ondergaan hebben), moeten uiterst doeltreffende anticonceptiemethoden gebruiken voor de duur van het onderzoek (d.w.z. vanaf de screening) en tot 7,5 maanden na stopzetting van het IMP.

m. Mannen moeten steriel zijn, of als ze mogelijk vruchtbaar zijn/in staat zijn om zich voort te planten (niet chirurgisch [bv. vasectomie] of congenitaal steriel) en hun vrouwelijke partners zijn in staat om kinderen te krijgen, moeten ze samen met hun vrouwelijke partners ermee akkoord gaan om aanvaardbare anticonceptiemethoden gebruiken voor de duur van het onderzoek en tot 7,5 maanden na stopzetting van het IMP. De definities van vrouwen die kinderen kunnen krijgen, steriele vrouwen en postmenopauzale vrouwen, mannelijke anticonceptie en uiterst doeltreffende en aanvaardbare anticonceptiemethoden, inclusief enkele voorbeelden, staan vermeld in bijlage E.

n. De patiënt moet bereid en in staat zijn om te voldoen aan de onderzoeksbeperkingen om in het ziekenhuis te blijven zolang dat vereist is tijdens de onderzoeksperiode en om terug te keren naar het onderzoek voor de follow-upbeoordelingen, zoals gespecificeerd in dit protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

a. De patiënt heeft systemische steroïden gebruikt om eender welke reden (waaronder behandeling van de huidige CH cyclus) binnen ≤ 7 dagen voorafgaand aan de screening.

b. De patiënt meldt het gebruik van butalbital op meer dan 7 dagen tijdens de 4 weken voorafgaand aan de screening of het gebruik van butalbital op meer dan 3 dagen tijdens de

screening-/aanlooperperiode.

c. De patiënt meldt het gebruik van opioïden op meer dan 15 dagen tijdens de 4 weken voorafgaand aan de screening of het gebruik van opioïden op meer dan 4 dagen tijdens de screening-/aanlooperperiode.

d. De patiënt heeft een interventie/hulpmiddel (bv. geplande zenuwblokkades) gebruikt voor hoofdpijn in de 4 weken voorafgaand aan de screening.

e. De patiënt heeft, in het oordeel van de onderzoeker, een klinisch significante hematologische, nier-, endocriene, immunologische, long-, gastro-intestinale, genito-urinaire, cardiovasculaire-, neurologische, lever- of oogziekte.

f. De patiënt heeft, in het oordeel van de onderzoeker, bewijs of een medische voorgeschiedenis van klinisch significante psychiatrische problemen.

g. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van een zelfmoordpoging in het verleden of momenteel actieve zelfmoordgedachten, zoals gemeten door de eC-SSRS.

h. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van klinisch significante hart- en vaatziekte of vasculaire ischemie (zoals myocardiale, neurologische [bv. cerebrale ischemie], perifere ischemie in de ledematen of ander ischemisch voorval) of trombo-embolische voorvallen (arteriële of veneuze trombotische of embolische voorvallen), zoals cerebrovasculair accident (waaronder voorbijgaande ischemische aanvallen), diepe veneuze trombose of longembolie.

i. De patiënt heeft een voorgeschiedenis of een huidige voorgeschiedenis van kanker of een maligne tumor in de voorbije 5 jaar, behalve voor adequaat behandeld non-melanoom huidcarcinoom.

j. De patiënt is zwanger of lacteert.

k. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van overgevoeligheidsreacties op geïnjecteerde eiwitten, waaronder monoklonale antilichamen.

l. De patiënt heeft deelgenomen aan een klinisch onderzoek van een nieuwe chemische stof of een geneesmiddel op recept binnen 2 maanden of 5 halfwaardetijden vóór toediening van de eerste dosis van het IMP, afhankelijk van welke periode het langst is.

m. De patiënt heeft deelgenomen aan een klinisch onderzoek van een monoklonaal antilichaam binnen 3 maanden of 5 halfwaardetijden vóór de toediening van de eerste dosis van het IMP, afhankelijk van wat het langste duurt, tenzij er bekend is dat de patiënt placebo ontving tijdens het onderzoek.

n. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van eerdere blootstelling aan een monoklonaal antilichaam dat zich richt op de CGRP-route (AMG 334, ALD304, LY2951742 of fremanezumab). Indien de patiënt heeft deelgenomen aan een klinisch onderzoek met een van deze monoklonale antilichamen, moet er worden bevestigd dat de patiënt placebo ontving om in aanmerking te kunnen komen voor dit onderzoek.

o. De patiënt heeft een bevinding op het 12-afleidingen-ECG die, volgens het oordeel van de onderzoeker, als klinisch significant moet worden beschouwd.

p. De patiënt heeft een bevinding die, in het oordeel van de onderzoeker, wijst op een klinisch significante afwijking, waaronder testwaarden uit de analyses van de serumchemie, hematologie, coagulatie en urineanalyse (tests met abnormale resultaten kunnen worden herhaald ter bevestiging).

q. De patiënt heeft leverenzymen (alanineaminotransferase [ALT] en aspartaataminotransferase [AST]) $>1,5 \times$ de bovenlimiet van het normale bereik (ULN) na bevestiging in een herhaalde test of er is voor de patiënt een vermoeden van hepatocellulaire schade die voldoet aan de criteria voor de wet van Hy bij de screening.

r. De patiënt heeft serum creatinine $>1,5 \times$ de ULN of bewijs van klinisch significante

nierziekte volgens het oordeel van de onderzoeker.

s. De patiënt kan, volgens het oordeel van de zorgverlener of de onderzoeker, niet deelnemen aan het onderzoek of het niet voltooien om een van de volgende redenen:

- * geestelijk of juridisch handelingsonbekwaam of niet in staat om toestemming te geven om welke reden dan ook

- * in hechtenis als gevolg van een administratieve of gerechtelijke beslissing, onder voogdij, of opgenomen in een sanatorium of sociale instelling

- * niet in staat om bereikt te worden in geval van nood

- * heeft een andere aandoening die, volgens het oordeel van de onderzoeker, de patiënt ongeschikt maakt om deel te nemen aan het onderzoek

t. De patiënt is een werknemer van de sponsor/deelnemend onderzoekscentrum en is rechtstreeks betrokken bij het onderzoek of is een familielid van zo'n werknemer.

u. De patiënt heeft een actief implantaat voor neurostimulatie dat voor de behandeling van CH wordt gebruikt.

v. De patiënt is lid van een kwetsbare populatie (bv. personen die in hechtenis worden gehouden).

w. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van alcohol- en/of drugsmisbruik die volgens de mening van de onderzoeker zou kunnen interfereren met de onderzoeksbeoordelingen of de veiligheid van de patiënt.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fremanezumab (TEV-48125)
Generieke naam:	TEV-48125

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-02-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (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	EUCTR2016-003278-42-NL

Register

CCMO

ID

NL59616.058.17