

Een Fase 3b Multicentrisch, Enkelarmig Open-label Veiligheidsonderzoek naar LY2951742 (galcanezumab) bij Patiënten met Episodische of Chronische Clusterhoofdpijn.

Gepubliceerd: 14-03-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is om de veiligheid van open-label galcanezumab te evalueren binnen de context van de verwachte medische praktijk bij patiënten met episodische of chronische clusterhoofdpijn die daarvoor in aanmerking...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47489

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

I5Q-MC-CGAR

Aandoening

- Hoofdpijnen

Synoniemen aandoening

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, Clusterhoofdpijn, Galcanezumab, Open-label

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire doelstelling (veiligheidsevaluatie):

Analyse van:

- tijdens behandeling ontstane ongewenste voorvallen (treatment-emerging adverse events; TEAE*s);
- ernstige ongewenste voorvallen (serious adverse events; SAE*s);
- suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag beoordeeld door vragen stellen met behulp van de C-SSRS.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstelling (stopzetting en belangwekkende ongewenste voorvallen):

De stopzettingspercentages worden gemeten.

Secundaire doelstelling (immunogeniteit):

Analyse van:

- toedieningsplaatsreacties
- allergie/overgevoeligheid
- infecties

- de ontwikkeling en gevolgen van antidrug-antistoffen (ADA*s) op galcanezumab, het verband daarvan met ongewenste voorvallen, en neutraliserende ADA*s tegen galcanezumab.

Tertiaire doelstelling (werkzaamheid):

Het percentage patiënten dat 1 maand nadat ze hun eerste dosis hebben gehad, een score van 1 (*heel veel beter*) of 2 (*veel beter*) meldt op de PGI-I, wordt gemeld.

Tertiaire doelstelling (effect van galcanezumab op gezondheidswaarden):

Analyse EQ-5D-5L van:

- indexwaarden gezondheidstoestand;
- elke dimensie van het beschrijvend systeem en antwoorden tweedelig niveau;
- huidige gezondheidsscore EQ-VAS;
- correlaties met PGI-I, status clusterhoofdpijn.

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 (CGRP) in het plasma of serum is in verband gebracht met pijnlijke syndromen zoals migraine en clusterhoofdpijn. Galcanezumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat bindt aan CGRP en dit neutraliseert. Galcanezumab is geïdentificeerd voor klinische ontwikkeling in pijnandoeningen die verband houden met de CGRP-route zoals migraine, en in onderzoeken die tot op heden zijn afgerond bleek galcanezumab de plasmaconcentraties van CGRP te wijzigen. Dit strookt met de binding van de galcanezumab aan CGRP. De overeenkomsten tussen migraine en clusterhoofdpijn, de rol van CGRP bij beide aandoeningen en de klinische doeltreffendheid van Galcanezumab die tot op heden is waargenomen voor de preventieve behandeling van migraine ondersteunen de evaluatie van de CGRP-neutraliserende antistof galcanezumab voor de behandeling van clusterhoofdpijn.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is om de veiligheid van open-label galcanezumab te evalueren binnen de context van de verwachte medische praktijk bij patiënten met episodische of chronische clusterhoofdpijn die daarvoor in aanmerking komen.

De secundaire eindpunten zijn om de redenen voor stopzetting en belangwekkende ongewenste voorvallen voor galcanezumab te kenmerken, en om de immunogeniteit van galcanezumab te kenmerken.

De tertiaire eindpunten zijn om de werkzaamheid van galcanezumab te evalueren, en om het effect van galcanezumab op gezondheidswaarden te evalueren.

Onderzoeksopzet

Onderzoek CGAR is een open-label, fase 3b-, veiligheidsonderzoek met één groep van galcanezumab 300 mg bij poliklinische patiënten met episodische of chronische clusterhoofdpijn die onderzoek CGAL of onderzoek CGAM hebben voltooid. Dit onderzoek bestaat uit 2 fasen (study phases; SP*s): SP I is de screeningfase waarin wordt bepaald of de patiënten voldoen aan de opname-/uitsluitingscriteria, en SP II is de open-label behandelfase waarin patiënten maximaal één keer per maand galcanezumab 300 mg subcutaan (s.c.) toegediend kunnen krijgen. Binnen het paradigma van een toedieningsschema eenmaal per maand neemt de onderzoeker de beslissing om het middel na elk maandelijks interval toe te dienen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten krijgen maximaal één keer per maand galcanezumab 300 mg toegediend als 3 subcutane injecties van elk 100 mg, zoals bepaald door de onderzoeker op basis van klinische symptomen en respons.

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. Patiënten die hebben deelgenomen aan onderzoek CGAL of onderzoek CGAM en dit hebben afgemaakt. Voor een definitie van *patiënt die onderzoek heeft afgemaakt* voor elk onderzoek, zie het protocol.
2. Onderzoeker is van mening dat de patiënt betrouwbaar is wat betreft het volgen van alle onderzoeksprocedures, zich houdt aan alle bezoeken van het onderzoek en aan de eisen van het onderzoek.
3. Voortplanting: vrouwen die een kind kunnen krijgen, mogen deelnemen aan het onderzoek als ze ten tijde van de inschrijving een negatieve zwangerschapstest hebben en als ze ermee instemmen 1 uiterst doeltreffende anticonceptiemethode of een combinatie van 2 doeltreffende anticonceptiemethoden te gebruiken tijdens het onderzoek. Vrouwen kunnen ervoor kiezen een dubbelebarrièremethode te gebruiken als anticonceptie (beide barrièremethoden moeten het gebruik van een spermicide omvatten). Vrouwen die geen kind kunnen krijgen, mogen deelnemen als ze onvruchtbaar zijn door chirurgische sterilisatie of als ze postmenopauzaal zijn. Mannelijke patiënten moeten ermee instemmen ten minste 1 doeltreffende anticonceptiemethode te gebruiken tijdens het onderzoek.
4. Ermee instemmen om gedurende het hele onderzoek geen verslavende middelen (conform de federale richtlijnen van de Verenigde Staten) te gebruiken, met inbegrip van, maar niet beperkt tot, cannabinoïden, cannabis, psilocybine (paddenstoelen), lsd (lysergic acid diethylamide) en 2-bromo-lsd.
5. Ermee instemmen om geen persoonlijke medische gegevens betreffende het onderzoek of informatie over het onderzoek op een website of in de sociale media te posten tot het hele onderzoek is voltooid of tot ze anderszins zijn geïnformeerd door de onderzoeker.
6. Schriftelijke geïnformeerde toestemming hebben gegeven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

7. Momenteel zijn ingeschreven bij, of binnen de laatste 30 dagen vóór bezoek 1 zijn gestopt met, een klinisch onderzoek (uitgezonderd onderzoek CGAL of onderzoek CGAM) 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. Adequate wash-out (* 5 halfwaardetijden) van een onderzoeksmiddel is ook vereist en kan > 30 dagen vergen, afhankelijk van de halfwaardetijd van het onderzoeksmiddel.
8. Gebruik van therapeutische antistoffen (behalve galcanezumab) tijdens het onderzoek.

Eerder gebruik van andere therapeutische antistoffen is toegestaan als er een adequate wash-out (* 5 halfwaardetijden) heeft plaatsgevonden vóór B2.

9. Ooit migrainevarianten hebben gehad die ischemie zou kunnen inhouden of daarmee worden verward; specifiek hemiplegische (sporadische of familiale) migraine, oftalmoplegische migraine en basilaire migraine gedefinieerd door ICHD-3 bèta.

10. Gebruik van een of meer uitgesloten geneesmiddelen bij B2. Voor uitgesloten geneesmiddelen is een adequate wash-out (* 5 halfwaardetijden) vóór B2 noodzakelijk.

11. 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. 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.

12. Patiënten die volgens de onderzoeker een aanzienlijk risico op zelfdoding hebben.

13. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

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

a. Sinds de inschrijving in onderzoek CGAL of onderzoek CGAM of vóór B2 (inschrijving) ecg*s hebben die wijzen op acute afwijkingen van:

i. tekenen van een vertraagde ventriculaire repolarisatie met inbegrip van, maar niet beperkt tot, een gecorrigeerde QT-interval (Fridericia-formule QT-interval [QTcF]) > 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).

NB: patiënten die in de CGAL of CGAM studies voldoen aan 1 van de ECG criteria van 14(a), mogen geïnccludeerd worden in studie CGAR mits de onderzoeker van mening is dat de bevinding niet klinisch significant is.

b. Sinds inschrijving in onderzoek CGAL of onderzoek CGAM en vóór B2 van onderzoek CGAR een voorgeschiedenis hebben van myocardinfarct (MI), onstabiele angina (unstable angina; UA), percutane coronaire interventie, coronaire bypassoperatie, diep-veneuze trombose/longembolie of een geplande cardiovasculaire operatie of percutane coronaire angioplastiek of operatie voor perifere arteriële ziekte hebben.

c. Ooit vasospastische angina of een beroerte hebben gehad, of sinds inschrijving in onderzoek CGAL of onderzoek CGAM en vóór B2 van onderzoek CGAR een voorgeschiedenis hebben 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 ziekte van Raynaud of Raynaudfenomeen.

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

f. Bij 2 of meer bloeddrukmetingen vóór B2 van onderzoek CGAR ongecontroleerde hoge bloeddruk hebben, gekenmerkt door een systolische bloeddruk > 160 mmHg of diastolische bloeddruk > 100 mmHg.

NB: patiënten die in de CGAL of CGAM studies voldoen aan 1 van de bloeddruk criteria van 14(f), mogen geïnccludeerd worden in studie CGAR mits de onderzoeker van mening is dat de bevinding niet klinisch significant is.

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

- a. een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen (met uitzondering van febrile epileptische aanvallen in de jeugd);
- b. een voorgeschiedenis of aanwezigheid van een andere medische ziekte, met inbegrip van, maar niet beperkt tot, 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. patiënten die vóór bezoek 2 een verhoging van $\times 2$ de bovengrens van de normaalwaarde (upper limit of normal; ULN) voor alanineaminotransferase (ALAT), of $\times 1,5$ de ULN voor totale bilirubine (TBL) of alkalische fosfatase (AF) hebben, kunnen opnieuw getest worden. De uitslag van de test moet besproken worden met Lilly Medical en niet klinisch significant geacht worden voordat de patiënt wordt geïnccludeerd. Zie Protocol 6.2.15c voor uitzonderingen.
- d. Patiënten met een voorgeschiedenis van een intracraniële tumor of hoofdtrauma moeten besproken worden met Lilly Medical, en er moet worden vastgesteld dat dit geen medisch probleem met zich meebrengt, dat uitsluiting van deelname zou opleveren.

16. De volgende drugs- of alcoholgerelateerde aandoeningen sluiten de patiënt uit van deelname:

- a. binnen 2 maanden vóór B2 voorgeschiedenis van gebruik van psilocybine (paddenstoelen), lsd of 2-bromo-lsd;
- b. patiënten met a positieve urinedrugtest (urine drug screen; UDS) voor verslavende middelen vóór inschrijving worden uitgesloten; Als een patiënt uitgesloten wordt voor deelname vanwege een positieve UDS, komt de patiënt mogelijk in aanmerking voor re-screening.
- c. sinds voltooiing van onderzoek CGAL of onderzoek CGAM misbruik/afhankelijkheid van verslavende middelen, alcohol, opiaten of barbituraten (bovenmatig of routinematig gebruik naar het oordeel van de onderzoeker) of momenteel verslavende middelen gebruiken (met inbegrip van maar niet beperkt tot opiaten, barbituraten en cannabis), of voorgeschreven of vrij verkrijgbare geneesmiddelen zodanig gebruiken dat dit volgens de onderzoeker wijst op misbruik/afhankelijkheid. Dit exclusie criterium is niet van toepassing op tabak en cafeïne.

17. Werknemers van Lilly of personeelsleden van het onderzoekscentrum die rechtstreeks te maken hebben met dit onderzoek en hun directe familie.

18. Bekende overgevoeligheid voor meerdere geneesmiddelen, monoklonale antistoffen of andere therapeutische eiwitten, of voor galcanezumab of een van de niet-werkzame bestanddelen.

19. Patiënten die onbedoeld werden ingeschreven bij onderzoek CGAL/CGAM komen mogelijk niet in aanmerking voor inschrijving bij CGAR. Goedkeuring van Lilly medical is vereist.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-09-2017
Aantal proefpersonen:	36
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	galcanezumab
Generieke naam:	LY2951742

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2017

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:	05-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2018
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:	11-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2019

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	EUCTR2015-005234-21-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02797951
CCMO	NL61088.028.17