

Interventioneel, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen naar eptinezumab als aanvullende behandeling op een korte educatieve interventie voor de preventie van migraine bij patiënten met een dubbele diagnose van migraine en medicijnafhankelijke hoofdpijn

Gepubliceerd: 24-05-2022 Laatste bijgewerkt: 05-10-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510729-24-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling • Het beoordelen van de werkzaamheid van eptinezumab als aanvullende behandeling op gedragsinterventie (...)

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51647

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RESOLUTION

Aandoening

- Hoofdpijnen

Synoniemen aandoening

erge hoofdpijn en door medicijnen veroorzaakte hoofdpijn, migraine en medicijnafhankelijke hoofdpijn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Lundbeck

Overige ondersteuning: Pharmaceutical company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: eptinezumab, medicijnafhankelijke hoofdpijn, Migraine, Resolution

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

* Verandering ten opzichte van de baseline in aantal migrainedagen per maand

[(monthly migraine days, (MMD*s)) (week 1-4)

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire eindpunten:

* Verandering ten opzichte van de baseline in MMD*s (week 1-12)

* Verandering ten opzichte van de baseline in aantal hoofdpijndagen per maand

[(monthly headache days, (MHD*s)) (week 1-4)

* Verandering ten opzichte van de baseline in MHD*s (week 1-12)

* Niet voldoen aan de ICHD-3-diagnostische criteria voor CM (chronische migraine) noch MOH (week 4)

* Niet voldoen aan de ICHD-3-diagnostische criteria voor CM noch MOH (week 12)

* Verandering ten opzichte van de baseline in gemiddelde dagelijkse pijnbeoordelingsscore (week 1-2)

- * Verandering ten opzichte van de baseline in aantal dagen per maand met acuut medicijngebruik (week 1-4)
- * Verandering ten opzichte van de baseline in aantal dagen per maand met acuut medicijngebruik (week 1-12)

Secundaire eindpunten:

- * Niet voldoen aan de ICHD-3-diagnostische criteria voor CM (week 4, week 12)
- * Niet voldoen aan de ICHD-3-diagnostische criteria voor MOH (week 4, week 12)
- * Verandering ten opzichte van de baseline in MMD*s met acuut medicijngebruik (week 1-12)
- * Verandering ten opzichte van de baseline in aantal dagen per maand met gebruik van triptaan of ergotamine medicatie (week 1-12)
- * Verandering ten opzichte van de baseline in aantal dagen per maand met gebruik van individuele niet-opioïde analgetica of gebruik van niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID-medicatie) (week 1-12)
- * Verandering ten opzichte van de baseline in aantal dagen per maand met gebruik van individuele niet-opioïde analgetica (week 1-12)
- * Migraine op de dag na de dosis (dag 1)
- * Respons: $\geq 50\%$ vermindering in MMD*s ten opzichte van de baseline (week 1-4, week 1-12)
- * Respons: $\geq 75\%$ vermindering in MMD*s ten opzichte van de baseline (week 1-4, week 1-12)
- * Respons: $\geq 50\%$ vermindering in MHD*s ten opzichte van de baseline (week 1-4, week 1-12)

- * Respons: $\geq 75\%$ vermindering in MHD*s ten opzichte van de baseline (week 1-4, week 1-12)

- * Verandering ten opzichte van de baseline in frequentie van migraine met ernstige pijnintensiteit (week 1-4, week 1-12)

- * Verandering ten opzichte van de baseline in frequentie van hoofdpijn met ernstige pijnintensiteit (week 1-4, week 1-12)

- * PGIC-score in week 4 en week 12

- * MBS-score in week 12

Secundaire eindpunten

- * Verandering op de totale HIT-6-score in week 4 en 12 ten opzichte van de baseline

- * Verandering op de totale mMIDAS-score in week 4 en 12 ten opzichte van de baseline

- * Verandering op de MSQ v2.1 subscores (rol functie-restrictief, rol functie-preventief, emotionele functie) in week 4 en 12 ten opzichte van de baseline

- * Verandering op de VAS-score van de EQ-5D-5L in week 4 en 12 ten opzichte van de baseline

- * Migrainespecifieke HCRU bij de baseline en in week 12

- * Verandering op de WPAI:M-subscores (absenteïsme, presenteïsme, verlies van arbeidsproductiviteit, beperking van activiteit) in week 12 ten opzichte van de baseline

- * Verandering op HADS - depressie- en angstsubschaalscores in week 4 en week 12 ten opzichte van de baseline
- * Verandering op de TSQM-9 in week 4 en 12 ten opzichte van de baseline
- * Verandering op de totale HIT-6-score in week 24 ten opzichte van de baseline
- * Verandering op de totale mMIDAS-score in week 24 ten opzichte van de baseline
- * Verandering op de MSQ v2.1 subscores in week 24 ten opzichte van de baseline
- * Verandering op de VAS-score van de EQ-5D-5L in week 24 ten opzichte van de baseline
- * Migrainespecifieke HCRU in week 24
- * Verandering op de WPAI:M-subscores in week 24 ten opzichte van de baseline
- * Verandering op HADS - depressie- en angstsubschaalscores in week 24 ten opzichte van de baseline
- * PGIC-score in week 24
- * MBS-score in week 24
- * Verandering in TSQM-9 in week 24 ten opzichte van de baseline
- * Verandering in MMD*s in week 24 ten opzichte van de baseline
- * Verandering in MHD*s in week 24 ten opzichte van de baseline
- * Niet voldoen aan de ICHD-3-diagnostische criteria voor CM noch MOH (week 24)
- * Verandering in aantal dagen per maand met acuut medicijngebruik in week 24 ten opzichte van de baseline
- * Verandering in gemiddelde dagelijkse pijnbeoordelingsscore in week 24 ten opzichte van de baseline
- * Verandering in aantal dagen per maand met gebruik van triptaan of ergotamine medicatie in week 24 ten opzichte van de baseline

* Verandering in aantal dagen per maand met gebruik van individuele

niet-opioïde analgetica of gebruik van NSAID-medicatie in week 24 ten opzichte van de baseline

Veiligheidseindpunten

* Ongewenste voorvallen

* Absolute waarden en veranderingen in vitale functies ten opzichte van de baseline

* Mogelijk klinisch significante veranderingen in vitale functies

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Eptinezumab is goedgekeurd voor de preventie van migraine en een aanzienlijk deel van de migrainepatiënten heeft een dubbele diagnose van migraine en MOH. Deze patiënten vormen over het algemeen de populatie met de meeste ziektelast, die verantwoordelijk zijn voor ongeveer 80% van alle kosten voor de gezondheidszorg voor patiënten met CM.

MOH is een wereldwijd gezondheidsprobleem met een prevalentie in de algemene volwassen populatie variërend van 0,5% tot 7,6% in verschillende landen.

Robuuste gegevens uit Scandinavië duiden op een prevalentie van 1% tot 2%, wat neerkomt op ongeveer 50% van alle patiënten met chronische dagelijkse hoofdpijn. Er is wereldwijd een aanzienlijk deel van de patiënten met een dubbele diagnose van migraine en MOH⁵, die niet reageren op bestaande behandelingen of deze niet kunnen verdragen. Geen van de nieuwe mAb*s tegen CGRP zijn onderzocht als aanvullende behandeling op voorlichting of het stopzetten van medicijngebruik. Daarom is het van groot klinisch belang om te onderzoeken of BI baat heeft bij een combinatie met een preventieve behandeling met een snelle inwerkingtreding en een langdurig effect.

Dit onderzoek is een placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met een dubbele diagnose van migraine en MOH. Het onderzoek is bedoeld om het effect op MMD*s te beoordelen van eptinezumab als aanvullende behandeling op BI, voor de preventie van migraine en behandeling van MOH bij patiënten met een dubbele diagnose van migraine en MOH.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510729-24-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling

- Het beoordelen van de werkzaamheid van eptinezumab als aanvullende behandeling op gedragsinterventie (behavioral intervention, BI) voor de preventie van migraine en behandeling van medicijnafhankelijke hoofdpijn (medication overuse headache, MOH)

Secundaire doelstellingen

- Het beoordelen van de werkzaamheid van eptinezumab als aanvulling op BI op gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en arbeidsproductiviteit
- Het beoordelen van de werkzaamheid van eptinezumab tijdens de 12 weken durende open label verlengingsperiode

Verkennde doelstellingen

- Het onderzoeken van de werkzaamheid van eptinezumab als aanvullende behandeling op BI op het niveau van dagelijkse lichamelijke activiteit en slaap, met behulp van een draagbaar digitaal apparaat (subgroep)
- Het onderzoeken van de werkzaamheid van eptinezumab als aanvullende behandeling op BI op het niveau van afhankelijkheid van pijnstillers

Veiligheidsdoelstelling

- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van eptinezumab

Onderzoeksopzet

- Dit is een interventioneel, multinational, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 4 onderzoek met parallelle groepen in meerdere centra, opgezet om de werkzaamheid en veiligheid aan te tonen van eptinezumab als aanvullende behandeling op BI, uitgevoerd bij de baseline, ter preventie van migraine en behandeling van MOH, bij patiënten met een dubbele diagnose van migraine en MOH. De placebogecontroleerde periode van 12 weken wordt gevolgd door een open-label periode van 12 weken waarin alle patiënten eptinezumab krijgen voor verdere verlichting en voor het verkrijgen van verkennende gegevens over de duur van een mogelijke remissie van MOH en CM. De veiligheid en verdraagbaarheid van eptinezumab worden in deze open-label periode ook verder beoordeeld.
- Patiënten krijgen tijdens een semi gestructureerd educatief gesprek bij het baselinebezoek instructies om te stoppen met het gebruik van acute hoofdpijnmedicatie. Acute hoofdpijnmedicatie is echter toegestaan voor patiënten met ernstige behoefte, met het advies om deze niet meer dan 9 dagen per maand te gebruiken. Deze hoofdpijnmedicatie omvat paracetamol, triptanen, ergotamine, combinatie van niet-opioïde analgetica, individuele niet-opioïde

analgetica en NSAID*s. Het gebruik van barbituraten en/of opioïde analgetica mag niet meer dan 4 dagen per maand zijn.

- Geschikte patiënten worden willekeurig via een randomisatiesysteem in een 1:1-verhouding toegewezen aan één van de twee behandelingsgroepen: BI en eptinezumab 100 mg, of BI en placebo.
- Randomisatie wordt met behulp van het IRT-systeem gestratificeerd naar land en aantal eerdere preventieve behandelingen die gekwalificeerd zijn als behandelingsfalen (≤ 2 ; > 2) en tot 5 jaar voorafgaand aan het baselinebezoek hebben plaatsgevonden. Behandelingsfalen wordt gedefinieerd als stopzetting van de behandeling vanwege gebrek aan werkzaamheid (geen klinisch betekenisvolle verbetering bij de aanbevolen of voorgeschreven dosis gedurende ten minste 3 maanden), bijwerkingen of over het algemeen slecht verdragen van de behandeling.
- De totale duur van het onderzoek vanaf het screeningsbezoek tot de nacontrole voor de veiligheid is ongeveer 36 weken en bestaat uit een screeningsperiode (4 weken), een placebogecontroleerde periode (12 weken), een open-label periode (12 weken) en een opvolgingsperiode voor de veiligheid (8 weken).
- Patiënten bezoeken het centrum bij het screeningsbezoek, bij bezoeken met intraveneuze (IV)-infusies met het onderzoeksmiddel (Interventional Medicinal Product, IMP) (baselinebezoek en bezoek in week 12) en EvO-bezoek (einde van onderzoek, EvO) in week 24. Alle andere bezoeken zijn telefonische of worden als telemedische bezoeken uitgevoerd.
- Patiënten vullen dagelijks een eDagboek in voor hoofdpijn, vanaf het screeningsbezoek tot EvO/terugtrekkingsbezoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Referentiebehandeling: BI voor MOH > De BI is een semi-gestructureerd educatief gesprek met als doel de patiënten te helpen te stoppen met het overmatig medicijngebruik. De BI begint met vijf vragen van de SDS:H (inclusief een indicatie van de bereidheid van de patiënt en zijn/haar vertrouwen in zichzelf om zijn/haar overmatig medicijngebruik te veranderen). Vervolgens krijgt de patiënt een korte presentatie met schema's te zien, hetzij op een flip-over of dia's met informatie over MOH en het verband tussen overmatig medicijngebruik en chronische hoofdpijn. Het gesprek eindigt met een overeengekomen plan over hoe te stoppen met het overmatig medicijngebruik. De interventie duurt ongeveer 10 minuten en wordt uitgevoerd bij het baselinebezoek vóór de IMP-infusie.
- IMP > Doseringsvorm • Eptinezumab - 100 mg, concentraat voor infusie-oplossing 100 mg/ml toegevoegd aan 100 ml 0,9% normale zoutoplossing • Placebo - 100 ml 0,9% normale zoutoplossing Het IMP wordt toegediend bij het baselinebezoek en het bezoek in week 12 (bezoek 5), via intraveneuze infusie gedurende 30 minuten (+15 minuten).

Inschatting van belasting en risico

Patiënten worden gevraagd om procedures te ondergaan zoals beschreven op pagina's 12-15 van het onderzoeksprotocol. Deze procedures omvatten lichamelijk en neurologisch onderzoek, bloedafname (bijv. HIV, Hepatitis B- en C-tests, enz.),

urine afname (o.a. drugs screening, etc.), vitale functies, ECG, invullen van een elektronisch dagboek en verschillende vragenlijsten, beantwoorden van de vragen van de onderzoeker en het onderzoeksteam en toediening van het onderzoeksgeneesmiddel. Daarbij krijgen vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden, zwangerschapstests.

De deelname van proefpersonen aan dit onderzoek duurt ongeveer 36 weken (ongeveer 9 maanden). Deze duur omvat een screeningsperiode (4 weken), een placebogecontroleerde periode (12 weken), een open-label periode (12 weken) en een opvolgingsperiode voor de veiligheid (8 weken).

Het onderzoeksgeneesmiddel is geregistreerde medicatie. Mogelijke bekende bijwerkingen zijn beschreven in het SMpc en de patiëntinformatie en kunnen ook tijdens dit onderzoek voorkomen.

Eptinezumab kan bijwerkingen veroorzaken.

- Roodheid en zwelling van de binnenkant van de neus en de achterkant van de keel (nasofaryngitis) (kan optreden bij 1 op de 10 mensen).

Dit werd het meest gezien na het eerste infuus met eptinezumab. Het aantal mensen met dit probleem daalde na de eerste dosis en bleef ongeveer gelijk.

- Allergische reacties en reacties op het infuus met eptinezumab (kunnen optreden bij 1 op de 10 mensen):

Symptomen van allergische reacties zijn onder meer zwelling, jeuk, blozen en huiduitslag. De meeste allergische reacties traden tijdens het infuus op en waren niet ernstig, maar leidden vaak tot stopzetting van eptinezumab. Hoewel dit niet vaak voorkomt (kan optreden bij 1 op de 100 mensen), kunnen er ernstige allergische reacties (ook wel anafylactische reacties genoemd) optreden. Deze allergische reacties kunnen snel tijdens het infuus met eptinezumab optreden. Symptomen van ernstige allergische reacties kunnen ademhalingsproblemen, een snelle of zwakke polsslag of een plotselinge daling van de bloeddruk, zwelling van uw lippen of tong, netelroos en een ernstige jeukende uitslag met zich meebrengen.

Andere symptomen die kunnen optreden als gevolg van het infuus met eptinezumab zijn luchtwegklachten (zoals verstopte neus of loopneus, keelirritatie, hoesten, niezen, kortademigheid en vermoeidheid (zich moe voelen)). Deze symptomen zijn meestal niet ernstig en duren niet lang.

Eptinezumab kan ook andere bijwerkingen hebben die we nu nog niet weten.

Wat zijn de mogelijke ongemakken van metingen tijdens het onderzoek?

- Om het onderzoeksmiddel te geven, wordt een intraveneuze katheter in uw ader ingebracht, die daar ongeveer 30 tot 45 minuten moet blijven zitten.
- Er zijn mogelijke risico's verbonden aan het inbrengen van de intraveneuze katheter in een ader en het toedienen van het onderzoeksmiddel via deze katheter. Sommige mensen kunnen last hebben van misselijkheid, angst, een flauw gevoel of tijdelijk ongemak, tijdens het plaatsen van de katheter.
- U kunt pijn, een bloeding op de prikplaats waar het bloed wordt afgenomen of waar de katheter wordt ingebracht, of een bloeding onder de huid krijgen, wat een blauwe plek veroorzaakt.

- De mogelijkheid bestaat dat de prikplaats geïnfecteerd raakt, met zwelling, roodheid en pijn.
- Mogelijke bijwerkingen van de bloedafname kunnen zijn een flauw gevoel, roodheid en zwelling van de ader, pijn en blauwe plekken of bloedingen, op de plek waar het bloed wordt afgenomen. Normaal gesproken verdwijnen deze na een paar dagen.
- Het is zeldzaam maar mogelijk om een ernstige infectie te krijgen van de bloedbaan of de hartkleppen, of een bloedstolsel in de longen. Als deze zeldzame maar ernstige aandoeningen optreden, moet u voor behandeling naar het ziekenhuis gaan.

Meting van de bloeddruk

- U kunt wat ongemak ondervinden als de manchet wordt opgeblazen wat in uw arm knijpt, maar dit zou slechts een paar seconden moeten duren. Soms verschijnen er kleine rode vlekken na de test, net onder de plaats van de manchet; deze zouden pijnloos moeten zijn.

Elektrocardiogram

- Bij een elektrocardiogram wordt de elektrische activiteit van uw hart gemeten. De gebruikte plakkers kunnen koud zijn wanneer ze worden aangebracht en veroorzaken soms enig ongemak (lichte roodheid of jeuk). Om het elektrocardiogram uit te voeren moet soms haar worden weggeschoren dat in het gebied groeit waar de plakkers moeten worden aangebracht. Dit scheren kan irritatie veroorzaken

Deenemen aan het onderzoek kan lijden tot een vermindering van het aantal migraine dagen, maar een verbetering kan niet gegarandeerd worden voor alle deelnemers.

Contactpersonen

Publiek

Lundbeck

Ottiliavej 9
Denmark 2500
DK

Wetenschappelijk

Lundbeck

Ottiliavej 9

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- De deelnemer heeft een diagnose van migraine en medicatie afhankelijke hoofdpijn zoals gedefinieerd door de IHS ICHD-3-richtlijnen, die bevestigd is bij het screeningsbezoek.
- De deelnemer heeft ≥ 8 migrainedagen per maand in alle 3 de maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek.
- De deelnemer heeft ≥ 15 hoofdpijndagen per maand in alle 3 de maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek.
- De migrainediagnose is gesteld toen de deelnemer < 50 jaar oud was.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- De deelnemer heeft verstorende en klinisch significante pijnsyndromen (bijvoorbeeld fibromyalgie, chronische lage rugpijn en complex regionaal pijnsyndroom).
- De deelnemer heeft een diagnose van acute of actieve temporomandibulaire aandoeningen
- De deelnemer heeft een voorgeschiedenis of diagnose van chronische spanningshoofdpijn, hypnische hoofdpijn, clusterhoofdpijn, hemicrania continua, nieuwe dagelijkse aanhoudende hoofdpijn of ongebruikelijke migrainesubtypes zoals hemiplegische migraine (sporadisch en erfelijk), terugkerende pijnlijke oftalmoplegische neuropathie, migraine met hersenstam aura en migraine met

neurologische bijverschijnselen die niet typisch zijn voor migraine (diplopie, veranderd bewustzijn of lange duur).

- De deelnemer heeft psychoses, bipolaire manie, dementie of een andere psychiatrische aandoening waarbij de symptomen niet onder controle zijn of die gedurende minimaal 6 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek niet voldoende is behandeld.

- De deelnemer heeft een voorgeschiedenis van klinisch significante cardiovasculaire ziekte, waaronder ongecontroleerde hypertensie, vasculaire ischemie of trombo-embolische voorvallen (bijvoorbeeld cerebrovasculair accident, diepveneuze trombose of longembolie).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	26-10-2022
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	VYEPTI
Generieke naam:	eptinezumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-05-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-08-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-11-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-12-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-12-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-12-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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
CTIS	CTIS2024-510729-24-00
EudraCT	EUCTR2021-003049-40-NL
Ander register	IND no 114647
CCMO	NL80981.100.22