

Gerandomiseerde en dubbel geblindeerde studie met controlegroep, ter evaluatie van een gecombineerde occipitale en supra-orbitale neurostimulatie bij patiënten met moeilijk te behandelen migraine. De RECLAIM studie.

Gepubliceerd: 18-12-2024 Laatste bijgewerkt: 18-01-2025

Om de veiligheid en prestaties, inclusief klinisch voordeel, van het PRIMUS-systeem voor de behandeling van resistente migraine te evalueren.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON57186

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De RECLAIM studie.

Aandoening

- Hoofdpijnen

Synoniemen aandoening

Migraine - hoofdpijn

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Salvia BioElectronics B.V.

Overige ondersteuning: Salvia BioElectronics B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Neurostimulatie, Occipitale zenuwstimulatie, Resistente migraine, Supra-orbitale zenuwstimulatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire veiligheidsbeoordeling: De incidentie van ernstige procedure-, stimulatie- en/of medisch hulpmiddel-gerelateerde bijwerkingen bij alle proefpersonen tot de 12 weken studievizite.

Primaire effectiviteitsuitkomst: Verschil tussen de randomisatiegroepen in de proportie van proefpersonen met $\geq 30\%$ reductie in het aantal maandelijkse migrainedagen (MMD) vanaf de 4-weken baseline periode tot week 9 tot en met 12 van de gerandomiseerde behandelingsfase.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire Veiligheidsbeoordeling: De incidentie van ernstige procedure-, stimulatie- en/of medisch hulpmiddel-gerelateerde bijwerkingen bij alle proefpersonen aan het einde van de studie.

Secundaire Effectiviteitsbeoordeling:

- Verschil tussen randomisatiegroepen in de Cumulatieve Proportie van Responder

Analyse (CPRA) gebaseerd op het percentage verandering in MMD, vanaf de 4-weken

baselineperiode tot week 9 tot 12 van de gerandomiseerde behandelingsfase.

- Verschil tussen randomisatiegroepen, in de gemiddelde verandering in het aantal maandelijkse migrainedagen (MMD) vanaf de 4-weken baselineperiode tot week 9 tot 12 van de gerandomiseerde behandelingsfase.

Verkennde effectiviteitsbeoordeling:

- Verschil tussen randomisatiegroepen (SHAM vs. Actief) in gemiddelde verandering (vanaf baseline) voor de gerandomiseerde behandelingsfase, op alle toepasselijke tijdstippen:

- o Aantal maandelijkse migrainedagen (MMD)
- o Aantal maandelijkse kristalheldere dagen (MCCD)
- o Aantal maandelijkse hoofdpijndagen (MHD)
- o Aantal maandelijkse hoofdpijnvrije dagen
- o Begin van effect (gebaseerd op $\geq 30\%$ vermindering in het aantal maandelijkse migrainedagen (MMD))
- o Aantal maandelijkse voorkomen migrainedagen (niet vergeleken met baseline)
- o Percentage patiënten met $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ en $\geq 75\%$ vermindering in het aantal MMD
- o Mbt Levenskwaliteit (EQ-5D en Migraine Specific Quality of Life (MSQ))
- o Mbt Angst en Depressie: Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
- o Mbt Functioneren: Migraine Functional Impact Questionnaire (MFIQ)
- o Mbt Werkproductiviteit: Productivity and Activity Impairment (WPAI:M)
- o Mbt Algemene Verbetering: Patient Global Impression of Change (PGIC)
- o Duur van de hoofdpijn en pijn intensiteit (VAS 0-10)
- o Hoofdpijnlast (* (duur X intensiteit) van elke dag gedurende een periode van

28 dagen)

- o Maandelijkse dagen met acute migraine-specifieke medicatie-inname

- o Verandering van het meest hinderlijke migraine symptoom

- o Patiënten tevredenheid (Tevredenheidsvragenlijst)

- o Klinische algemene indruk van verandering (CGIC)

- Evaluatie van de implantatie procedure (Vragenlijst voor de arts die de implantatie uitvoert)

- Evaluatie van het gebruik van het MySalvia apparaat (Vragenlijst voor de gebruiker)

- Patiënt - MySalvia apparaat interactie (dagelijks gebruik, stimulatie duur, naleving therapie) (Medisch hulpmiddel statistieken)

- Invullen en gebruik van het elektronisch hoofdpijndagboek

- Evaluatie van het genezingsproces thv het voorhoofd (geïdentificeerde foto*s)

- Gebruik van gezondheidszorg

Optioneel: analyse van fysiologische gegevens, waaronder hartslag, fysieke activiteit en slaapparameters verzameld door een digitale polsband.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het Salvia PRIMUS Perifere Neuro Stimulatie (PNS)-systeem (systeem) is ontworpen om de takken van de trigeminale en occipitale zenuwen te stimuleren. Het is ontwikkeld om de neurale netwerken van hoofdpijn te moduleren via milde elektrische pulsen. Er zijn 2 verschillende stimulatie programma*s: COMFORT (paresthesievrije stimulatie) en STANDARD (paresthesie-opwekkende stimulatie). Het PRIMUS-systeem bestaat uit een lang (supra-orbitaal) en een kort

(occipitaal) subcutaan implantaat, een MySalvia-apparaat, een programmeertoestel en chirurgische instrumenten.

Het PRIMUS-systeem bestaat uit twee geïntegreerde neurostimulator implantaten (één van 17 cm en één van 25 cm), een MySalvia-apparaat en een programmeer-app die is geïnstalleerd op een standaardtablet. Elk implantaat bestaat uit een electrodestrip die verbonden is met een batterijvrije implanteerbare pulsgenerator. Het 17 cm implantaat wordt subcutaan geïmplanteerd op de achterkant van het hoofd, ter hoogte van de uitwendige occipitale protuberantie (EOP), om de vertakkingen van de linker- en rechter grote occipitale zenuwen (ONS of Occipital Nerve Stimulation) te bedekken. Het 25 cm implantaat wordt geïmplanteerd op het voorhoofd en bedekt de linker- en rechter supra-orbitale zenuwen en de supra-trochleaire zenuwen (SONS of Supra-Orbital Nerve Stimulation). Het MySalvia-apparaat is een extern (niet-implanteerbaar) apparaat dat de patiënt-interface biedt en dat een oplaadbare batterij heeft die kan worden opgeladen via een USB-C-connector. De patiënt start de therapie door de MySalvia-zenders op het hoofd te plaatsen, ze magnetisch aan de implantaten te bevestigen en door op de AAN/UIT-knop op het MySalvia-apparaat te drukken. De stimulatie-instellingen kunnen worden ingesteld met behulp van het Salvia programmeertoestel.

Het gebruik van het PRIMUS systeem is experimenteel.

Doel van het onderzoek

Om de veiligheid en prestaties, inclusief klinisch voordeel, van het PRIMUS-systeem voor de behandeling van resistente migraine te evalueren.

Onderzoeksopzet

Multicenter, gerandomiseerde, dubbel geblindeerde, met controle groep, pre-market studie in parallelle groepen met een adaptief design en een open-label verlengingsfase.

62 patiënten zullen worden geïnccludeerd en geïmplanteerd met zowel het ONS- en SONS implantaat en zullen 1:1 worden gerandomiseerd in 2 groepen:

-

Groep 1: Behandelingsgroep - Actieve stimulatie: subthreshold

-

Groep 2: Controle Groep - SHAM stimulatie: 0mA

Het primaire doel is het evalueren van het aantal proefpersonen met een vermindering van $\geq 30\%$ in het aantal maandelijkse migrainedagen (MMD) in de behandelingsgroep versus de controlegroep. Dit zal input geven omtrent de power calculatie voor de toekomstige hoofdstudie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Implantatie van het PRIMUS-systeem in het occipitale en supra-orbitale gebied: ONS en SONS. De ingreep kan worden uitgevoerd onder algemene verdoving of lokale verdoving met

diepe sedatie.

Inschatting van belasting en risico

De studie zal ongeveer 30 maanden duren en omvat 17 studievizites. Tijdens deze studie vizites zullen de patiënten ook regelmatig gevraagd worden om vragenlijsten in te vullen (o.a. HADS, MSQ, EQ-5D-5L, WPAI-M, MBS, PGIC, Patient Satisfaction, User Experience, Blinding Index). Daarnaast wordt de patiënt gevraagd om dagelijks een hoofdpijndagboek in te vullen. Dit is een elektronisch dagboek, en betreft slechts één vraag indien de patiënt geen migraine/hoofdpijn heeft ervaren. Gezien de studiepopulatie bestaat uit patiënten met chronische migraine of hoog-frequente episodische migraine, kunnen zij mogelijk een voordeel hebben van de regelmatige bezoeken aan het ziekenhuis waarbij hun hoofdpijndagboek wordt gecontroleerd en mogelijke veranderingen in medicatie en/of gezondheidstoestand kunnen besproken worden.

De PRIMUS implantaten worden met een minimaal invasieve techniek tijdens een korte operatie onder de huid geïmplant. Mogelijke risico's en bijwerkingen zijn minimaal, maar kunnen omvatten: postoperatieve pijn, gevoeligheid thv postoperatieve wonden, littekenvorming, inadequate wondgenezing, infectie, hematoom, ruptuur bloedvat, schade aan zenuwen, allodynie.

De behandeling met het medisch hulpmiddel kan al dan niet gunstig blijken te zijn voor de behandeling van de migraine of het verlichten van de symptomen. Door middel van het PRIMUS systeem worden milde elektrische pulsen afgegeven aan de zenuwen onder de huid (ter hoogte van het voor- en achterhoofd). Regelmatige, dagelijkse stimulatie kan de gevoeligheid van de zenuwen verminderen, alsook het aantal migraine dagen en/of de ernst van de migraine aanvallen. Volgende bijwerkingen kunnen optreden tijdens de stimulatie: onaangename paresthesie, pijn, spier contractie, vermoeidheid.

Verder zijn er nog enkele risico's omschreven mbt het gebruik van het medisch hulpmiddel: allergische reactie, brandwonde, roodheid, toename hoofdpijn, drukgerelateerd ongemak, ongemak door opwarming, steriel abces, gevoeligheid van de huid, huid erosie, defect of storing dewelke explantatie vereist.

Voor de procedure worden volgende handelingen verricht:

- De patiënt dient stabiel te blijven op preventieve medicatie en kan geen nieuwe medicatie opstarten gedurende 3 maanden voor de screening visite (en tot 6 maanden in de studie).
- Zwangerschapstest (indien van toepassing)
- MRI hersenen (indien geen recente MRI < 4 jaar beschikbaar)

Contactpersonen

Publiek

Salvia BioElectronics B.V.

High Tech Campus 37
Eindhoven 5656 AE
NL

Wetenschappelijk

Salvia BioElectronics B.V.

High Tech Campus 37
Eindhoven 5656 AE
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. In staat en bereid zijn om geïnformeerde toestemming te geven
2. Leeftijd ≥ 18 jaar en ≤ 84 jaar op het moment van geïnformeerde toestemming
3. Diagnose van migraine zoals gedefinieerd in de ICHD-3 Klassificatie¹ (met of zonder aura) met een voorgeschiedenis van chronische of hoogfrequente episodische migraine gedurende minstens 1 jaar voorafgaand aan de screening:
 - Hoog Frequente Episodische Migraine (HFEM) gedefinieerd als gemiddeld ≥ 8 migraine dagen/maand and < 15 hoofdpijndagen/maand
 - Chronische Migraine (CM) gedefinieerd als gemiddeld ≥ 8 migraine dagen/maand

en ≥ 15 hoofdpijndagen/maand

4. Gedocumenteerd falen van 3 of meer andere preventieve therapieën (falen betekent ineffectief, veroorzaakte onaanvaardbare bijwerkingen of is gecontra-indiceerd)

- In geval van HFEM: falen van 3 of meer andere preventieve therapieën

- In geval van CM: falen van 3 of meer andere preventieve therapieën, waarvan ten minste 1 van de volgende: CGRP mAbs of Onabotulinumtoxin A

5. Heeft ten minste 4 hoofdpijnvrije dagen per maand

6. Migraine ontwikkeld voor de leeftijd van 50 jaar

7. Stabiel op preventieve migrainemedicatie en alternatieve behandelingen gedurende ten minste drie maanden voorafgaand aan studiedeelname.

8. Bereid zijn om de acute en/of preventieve medicatie(s) niet te wijzigen, noch om nieuwe medicatie of andere therapieën te starten, tijdens de aanvangsperiode en tot aan de studievizite op 6 maanden.

9. MRI beschikbaar (niet ouder dan 4 jaar voorafgaand aan de studiedeelname) of bereid zijn om een MRI te ondergaan om structurele letsels uit te sluiten die mogelijk hoofdpijn veroorzaken.

10. In staat en bereid zijn om gedurende de gehele duur van de studie dagelijks een elektronisch hoofdpijndagboek (eDiary) in te vullen.

11. In staat en bereid zijn om te voldoen aan de vereisten van het studievizite-schema en de in te vullen vragenlijsten

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Elke andere chronische primaire of secundaire hoofdpijnstoornis, tenzij deze duidelijk kan worden onderscheiden van migraine aanvallen, op basis van het type pijn en de bijbehorende symptomen

2. Gelijktijdige invasieve en niet-invasieve neuromodulatie

3. Eerder gefaalde behandeling met een implanteerbare neurostimulator voor hoofdpijn

4. Actief Implanteerbaar Medisch Hulpmiddel in de buurt van de implantatielocatie (bijv. diepe hersenstimulatie, cochleair implantaat, *)

5. Metalen implantaten (bijv. schedelplaten, zaadjes) in de buurt van het implantaat.

6. Pacemaker of een implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD)

7. Voorgeschiedenis van medicatieovergebruikshoofdpijn in de laatste 6 maanden voorafgaand aan studiedeelname.

- Ergotamines of triptanen op ≥ 10 dagen/maand of,

- Opiaten, inclusief gedeeltelijke agonisten, op ≥ 4 dagen/maand of,

- NSAID's of paracetamol op ≥ 15 dagen/maand of,

- Combinatie pijnstillers ≥ 10 dagen/maand.

8. Gebruik van injecties met onabotulinum toxine A voor de behandeling van migraine in de afgelopen 3 maanden.

9. Gebruik van steroïde infiltraties of IV-toediening in de afgelopen 3 maanden.

10. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die zwanger zijn, borstvoeding geven of geen anticonceptie gebruiken.
11. Op de hoogte zijn dat er tijdens het verloop van de studie een MRI-scan uitgevoerd zal moeten worden
12. Psychiatrische stoornis of psychologische aandoening die naar mening van de onderzoeker de uitkomst van de studie zou kunnen beïnvloeden (bijvoorbeeld ernstige depressie, angst, gepieker).
13. Andere pijnandoeningen anders dan migrainehoofdpijn (bijv. fibromyalgie, chronische lage rugpijn, complex regionaal pijnsyndroom), die studieprocedures of pijnrapportage kunnen beïnvloeden, naar de mening van de onderzoeker
14. Een geschiedenis hebben van verminderde wondgenezing of factoren hebben die de normale wondgenezing zouden kunnen beïnvloeden.
15. Gelijktijdige deelname aan of plannen om deel te nemen aan een ander klinische studie.
16. Een lopende of goedgekeurde arbeidsongeschiktheidsclaim hebben, en/of lopende geplande juridische procedures met betrekking tot werk hebben.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	15-10-2024
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Primus systeem
Registratie:	Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-12-2024

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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
ClinicalTrials.gov	NCT06450444
CCMO	NL86861.000.24