

# Onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van neurostimulatie van de cholinerge anti-inflammatoire reactieweg met gebruik van een actieve implanteerbare hoofdzenuw (nervus vagus) stimulator in patiënten met actieve refractaire ziekte van Crohn (ziekte van Crohn dat niet reageert op behandeling).

Gepubliceerd: 30-09-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primaire doelstelling: Het hoofddoel is de werkzaamheid van het effect van NCAP (neurostimulatie van de cholinerge anti-inflammatoire reactieweg) welke door het geïmplanteerde apparaat aangestuurd wordt te bepalen op klinische tekenen en symptomen...

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON44525

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

SPM-007

## Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

### Synoniemen aandoening

Inflammatoire darmziekten, Ziekte van Crohn

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** SetPoint Medical Corporation

**Overige ondersteuning:** SetPoint Medical Corporation

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Medisch hulpmiddel, Stimulatie, Zenuw, Ziekte van Crohn

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primary Endpoint:

Verandering in de CDAI van baseline tot visite Week 16

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

-De klinische respons graad op visite week 16 gedefinieerd als CDAI verbetering

ten opzichte van baseline van ten minste 70 punten

-De klinische remissie graad op visite week 16 gedefinieerd als CDAI minder dan

of gelijk aan 150

-Verandering in de IBDQ totaalscore en subschaalscores van baseline tot visite

week 16

-Verandering in de totale SES-cd score van baseline tot visite week 16

-Endoscopische reactiegraad: Percentage patiënten met een daling van de totale

SES-CD score van ten minste 50% ten opzichte van baseline tot visite week 16

-Endoscopische remissie: Percentage patiënten zonder zweren groter dan aften in welk segment (dat wil zeggen, alle waargenomen segmenten hebben een zweerscore van

-Correlatie tussen hartslag variabiliteit hoge frequentie en lage frequentie parameters op baseline en verandering van de CDAI van baseline tot visite week 16

-Correlatie tussen vermindering van de volbloed LPS-geïnduceerde TNF afgifte na Auricular Stimulatie Screening en verandering van de CDAI van baseline tot visite week 16

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Er is reeds een aanzienlijke hoeveelheid data (zowel preklinische als klinische) die de voordelen aantonen van neurostimulatie van de cholinerge anti-inflammatoire pathway met behulp van een nervus vagus stimulatie apparaat. Er is al een apparaat op de markt voor patiënten die lijden aan epilepsie daarnaast bestaan er veelbelovende gegevens uit een recent klinische studie van het apparaat bij patiënten die lijden aan reumatoïde artritis. Op dit moment is er nog geen genezing voor de ziekte van Crohn, palliatieve behandeling met corticosteroïden en immuno-onderdrukking is de standaard. De voorgestelde studie biedt een potentieel nieuwe manier om deze ziekte te behandelen en de veiligheid en werkzaamheid van neurostimulatie van de cholinerge anti-inflammatoire pathway met gebruikmaking van een nervus vagus zenuwstimulatie apparaat bij patiënten met actieve refractaire ziekte van Crohn te onderzoeken.

### Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Het hoofddoel is de werkzaamheid van het effect van NCAP (neurostimulatie van de cholinerge anti-inflammatoire reactieweg) welke door het geïmplanteerde apparaat aangestuurd wordt te bepalen op klinische tekenen en symptomen bij de ziekte van Crohn, zoals beoordeeld door de Crohn's Disease Activity Index (CDAI)

Secundaire doelstellingen:

- Bepalen van de NCAP effect op slijmvliesontsteking door stimulatie van het geïmplanteerde apparaat welke beoordeeld wordt door de Simple Endoscopische Score voor de Ziekte van Crohn (SES-CD)
- Bepalen van de NCAP effect op de gezondheid gerelateerde kwaliteit van levendie door het geïmplanteerde apparaat welke beoordeeld wordt door de inflammatoire darmziekte vragenlijst (IBDQ)
- Bepalen of pre-operatieve hartslag variabiliteit (HRV) parameters correleren met de klinische respons op NCAP door stimulatie van het geïmplanteerde apparaat
- Bepalen of pre-operatieve veranderingen in volbloed LPS-geïnduceerde TNF afgifte test als reactie op niet-invasieve Auricular Stimulatie Screening correleren met klinische respons op NCAP door stimulatie van het geïmplanteerde apparaat geleverd

Verkennde doelstellingen:

- Bepalen van de NCAP effect op de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven door het geïmplanteerde apparaat beoordeeld door de Simple Health Score instrument (SHS)
- Bepalen van de NCAP effect op biomarkers van ziekte-activiteit van Crohn door het geïmplanteerde apparaat, waaronder:
  - Fecale calprotectin
  - Hoge gevoeligheid C-reactief proteïne (hsCRP)
  - Bot turnover markers (collageen type 1 C-terminale telopeptide)
  - (CTX-1) en type 1 procollageen N-terminaal propeptide (P1NP))
  - Serum ontstekingsmediatoren (30 analyt multiplex)
  - Endoscopische biopsie histologie Score (Geboes score)
  - Volbloed-LPS geïnduceerde TNF afgifte test
  - Endoscopische Biopsie Expressie van ontstekingsmediatoren beoordeeld door immunohistochemie, kwantitatieve PCR en ELISA

## Onderzoeksopzet

Dit betreft een open-label, multicenter studie om de veiligheid, biologische activiteit en klinische werkzaamheid van een actief implanteerde VNS apparaat bij patiënten met actieve refractaire ziekte van Crohn. Patiënten zullen alle screenings en nulmetingprocedures inclusief endoscopie en endoscopische biopsie voor geplande NVS datum ondergaan. Na een minimum van 14 dagen na de implantatie (Week -2), zullen patiënten hun eerste bezoek hebben in het ziekenhuis (visite week 0), waarin ze zullen beginnen met het zelf toedienen van eenmaal daags stimulatie met behulp van de VNS-apparaat, op 60 seconden per stimulatie sessie, pulsbreedte van 250 microseconden, frequentie van 10 Hz, en de maximaal getolereerde uitgaansstroom tot een maximum toegestane stroom van 2,00 mA. Patiënten zullen wekelijks een bezoek brengen aan het ziekenhuis gedurende de weken 1 tot en met 4, evaluaties zullen gedaan worden met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid. Bij elk bezoek tussen week 1 en 4, zal een poging worden gedaan om de uitgaansstroom te verhogen (in stappen

van 0,25 mA) tot de maximaal getolereerde niveau. Op visite Week 4 zal een nieuwe poging gedaan worden om de uitgaansstroom te verhogen en de dagelijkse stimulatietijd zal bovendien verhoogd worden met 60 seconden tot 2 minuten in totaal. Op visite Week 6, veiligheid en werkzaamheid evaluaties zullen worden uitgevoerd en opnieuw zal een poging gedaan worden om de uitgaansstroom te verhogen, en de dagelijkse stimulatietijd wordt verhoogd naar 5 minuten in totaal. Op visite Week 8 wordt de veiligheid en werkzaamheid opnieuw geevalueerd. Als de patiënt nog geen klinische remissie heeft bereikt van de CDAI zal de stimulatiefrequentie verhoogd worden van eenmaal daags tot 4 maal daags. In week 12, zal wederom de veiligheid en werkzaamheid geevalueerd worden. De laatste studievisite vindt plaats op visite Week 16, patiënten zullen geevalueerd worden op hun finale primaire eindpunt(en), veiligheid en de beoordeling van de werkzaamheid, inclusief de follow-up endoscopie met endoscopische biopsie vindt dan plaats. Als patiënten het onderzoek beëindigen voor Week 16, dan zal al het mogelijke gedaan worden om alle visite Week 16 procedures uit te voeren tijdens een Early Termination bezoek. Patiënten die de studie hebben voltooid zal de mogelijkheid geboden worden om deel te nemen in een langedurende extensie studie. Indien ze hier niet aan willen deelnemen kunnen ze ervoor kiezen om ofwel hun apparaat permanent gedeactiveerd te behouden of het apparaat operatief te laten verwijderen.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Patiënten zullen worden gevraagd om eenmaal daags de nervus vagus te stimuleren met behulp van een kleine magneet. Voor overige interventies zie pagina 17 'Schedule of Assessments' van het onderzoeksprotocol en sectie E6.

## **Inschatting van belasting en risico**

Zie sectie E van dit formulier.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

SetPoint Medical Corporation

28368 Constellation Road Suite 300  
Valencia, CA 93155  
US

## Wetenschappelijk

SetPoint Medical Corporation

28368 Constellation Road Suite 300  
Valencia, CA 93155  
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)

- Man of vrouw van 18-75 jaar, inclusief
- Ondertekend informed consent voorafgaand aan een van de screening procedures
- Diagnose van de ziekte van Crohn (dunne darm of colon betrokkenheid) langer dan 4 maanden voor visite week -4.
- Huidige bewijs van matig tot ernstig actieve ziekte gedefinieerd door de Crohn's Disease Activity Index (CDAI) score van 220-450 (inclusief) op visite week -4.
- Eenvoudige Endoscopische Score voor de ziekte van Crohn evaluatie toon bij aanvang een aanwezigheid van een minimale ulcus score van 2 of 3 in tenminste 1 segment
- Levels van fecale calprotectin groter dan of gelijk aan 200 microgram/gram faeces op visite week -4.
- Geschiedenis van inadequate respons en/of intolerantie of bijwerkingen op een of meer TNF-alfa-remmers (bijv. infliximab, adalimumab, of certolizumab pegol) of vedolizumab.
- Vrouwelijke subjects in de vruchtbare leeftijd komen in aanmerking, indien; niet zwanger, niet van plan zijn om zwanger te worden tijdens de loop van de studie, en zich commiteren voor gebruik van anticonceptie met een onbetrouwbaarheidsgraad van minder dan 1 procent per jaar.

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

Patiënten die aan een van de volgende criteria voldoen, mogen niet deelnemen aan dit onderzoek:

- Coeliakie
- Diagnose van ulcerosa of nog niet vastgestelde colitis
- Enterocutane fistels in de onderbuik of bekken met abcessen of fistels die naar alle waarschijnlijkheid geopereerd moeten worden in de loop van de onderzoeksperiode
- Darmchirurgie, anders dan blindedarmoperatie, in de 12 weken voorafgaand aan visite Week -4 en/of een operatie gepland is of waarschijnlijk geacht wordt voor de ziekte van Crohn in de onderzoeksperiode
- Uitgebreide colon resectie, of volledige colectomie
- Aanwezigheid van ileostoma, dikke darm stoma of rectale zakjes
- Vaste symptomatische vernauwingen van de dunne of dikke darm
- Geschiedenis van meer dan 3 kleine darmresecties of diagnose van korte darmsyndroom
- Het gebruik van verboden medicijnen binnen de opgegeven wash-out periode (visite week -4), en de rest van het onderzoek. Verboden medicijnen zijn onder andere de volgende:
  - TNF antagonisten en vedolizumab mogen gedurende de studie gebruikt worden als deze middelen, met stabiele dosering, tenminste 6 maanden voor de screeningdatum al gebruikt werden en de dosering niet veranderd tijdens de studie.
  - Het gebruik van natalizumab in de afgelopen 8 weken
  - Het gebruik van glucocorticoïden bij doseringen hoger dan 10 mg prednison oraal eenmaal daags, of een equivalente dosis van andere orale of parenterale glucocorticoïden binnen 4 weken
  - Het gebruik van ciclosporine, tacrolimus, sirolimus of mycofenolaat-mofetil in de afgelopen 4 weken
  - Het gebruik van intraveneuze antibiotica voor de ziekte van Crohn in de afgelopen 4 weken
  - Het gebruik van parenterale, tube of enterale voeding, of elementaire dieet in de afgelopen 2 weken
  - Rectaal behandeling: Gebruik van 5-aminosalicylaten of corticosteroïden klysma of zetpil in de afgelopen 2 weken
  - Azathioprine, 6-mercaptopurine en methotrexaat mogen gedurende het gehele onderzoek worden voortgezet. Deze medicijnen moeten dan wel gedurende > 12 weken zijn gebruikt op een stabiele dosering gedurende ten minste 3 weken voorafgaand aan visite Week -4
- Leukocytopheresis of granulocytopheresis in de afgelopen 2 weken voorafgaand aan visite Week -4
- Positief immunoassay voor Clostridium difficile op visite week -4
- Bekend met HIV-infectie
- Bekend met actieve infectie met HBV of HCV
- Huidige bewijs van, of is behandeld voor maligniteiten in de afgelopen vijf jaar (met uitzondering van gelokaliseerde basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom, huidkanker, cervicale dysplasie, of welke vorm van kanker die volledig is geësceneerd, bijv. ter plekke volledig is weggesneden)
- Bekend met een geschiedenis van adenomateuze colon poliepen die niet zijn verwijderd.
- Het gebruik van een experimenteel product in de afgelopen 30 dagen voorafgaand aan

- visite Week -4 voor kleine moleculen, of 8 weken voor monoklonale antilichamen
- Significante psychiatrische ziekte of verslaving
  - Geschiedenis van unilaterale of bilaterale vagotomie
  - Geschiedenis van recidiverende vasovagale syncope episodes
  - Bekend met obstructieve slaapapneu
  - Bekend met een voorgeschiedenis van hartritmestoornissen, atrioventriculair blok van meer dan eerste graad, of prikkelgeleidingssystemen afwijkingen anders dan geïsoleerde rechter bundeltakblok of geïsoleerde linker anterieure fasciculaire blok. Evaluatie door een cardioloog is vereist als de familiale geschiedenis, patient geschiedenis of het elektrocardiogram een abnormale cardiaal geleidingspad suggereert.
  - Belangrijke keelholte disfunctie of slikproblemen
  - Reeds bestaande klinisch significante stembanden schade of heesheid
  - Eerder geïmplanteerd elektrisch actieve medische hulpmiddelen (bijv. pacemakers, implanteerbare cardioverter-automatische defibrillatoren)
  - Astma of chronische obstructieve longziekte die niet reageren op medicatie of andere ziekte die klinisch significante dyspnoe veroorzaken op moment van screening
  - Rookgeschiedenis van meer of gelijk aan 40 pakjaar
  - Actieve maagzweer
  - Patienten met een korte levensverwachting door een terminale ziekte.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

### Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 17-11-2014

Aantal proefpersonen: 3

Type: Werkelijke startdatum

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Cyberconics VNS systeem

Registratie: Geregistreerd voor ander gebruik dan zoals toegepast in

## Ethische beoordeling

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 30-09-2014         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 06-07-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |

## 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             |
|----------|----------------|
| CCMO     | NL49736.018.14 |