

Een fase Ib studie naar de veiligheid en farmacokinetiek van BR-003 in patienten die een spondylodese ondergaan

Gepubliceerd: 07-12-2022 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516338-37-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Deze studie kijkt naar de farmacokinetische parameters en veiligheid van een behandeling met BR-003 in mensen. BR-003 is een...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Zenuwstelsel, schedel en wervelkolom therapeutische verrichtingen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53887

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

STX-102

Aandoening

- Zenuwstelsel, schedel en wervelkolom therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

postoperatieve pijn na rug operatie, postoperatieve pijn na wervelkolom operatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: SentryX

Overige ondersteuning: SentryX (sponsor)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: farmacokinetiek, postoperatieve pijn, spondylodese, veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire doel:

-Beoordelen van de de systemische veiligheid door te bevestigen dat de Cmax van BR-003, wanneer toegediend met een pedikel schroef in de wervelkolom, onder de toxische grens van 2000ng/mL blijft.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelen:

-Het onderzoeken van additionele farmacokinetische parameters (Tmax, AUC, T1/2)

- De veiligheid van BR-003 beoordelen

* Incidentie, classificatie en ernst van bijwerkingen

* Resultaten bloedonderzoek

* ECG data

* Wondgenezing

* Vitale functies, neurologische beoordeling

* Radiologische beoordeling

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Geïstrumenteerde operaties aan de wervelkolom behoren tot de meest pijnlijke medische procedures. Tijdens de operatie, beschadigd de instrumentatie onvermijdelijk het bot van de wervelkolom en het omringende zachte weefsel. De buitenste laag van het bot, het botvlies, bevat veel pijnreceptoren,

voornamelijk in de wervelkolom. In de dagen na de operatie aan de wervelkolom ervaren patiënten veelal een invaliderende pijn die niet voldoende onderdrukt kan worden met de huidig beschikbare medicatie. Onvoldoende pijnverlichting belemmert het postoperatieve herstel, verlengt hospitalisatie en verhoogd de kosten van de gezondheidszorg. Daarnaast is acute postoperatieve pijn een belangrijke voorspeller voor het ontwikkelen van chronische pijnnaandoeningen. Vanwege deze redenen wordt pijnbehandeling gezien als een integraal deel van het herstel na een wervelkolom operatie.

Op dit moment zijn systemische opioïden essentieel bij de postoperatieve pijnbehandeling. Ondanks dat het de sterkst bestaande pijnstillers zijn, zijn opiaten niet in staat om voldoende pijnverlichting te bieden bij 80% van de chirurgische patiënten. Opiaten zijn erg verslavend en hebben vele invaliderende bijwerkingen die het herstel na de operatie vertragen. Chronisch opiaat gebruik komt veel voor met name na operaties aan de wervelkolom en vormt hiermee een aanzienlijke last voor de gezondheidszorg. Er is daardoor een grote on vervulde klinische behoefte aan verbeterde pijnbehandelingen zonder opiaten. Lokale anesthetica lijken een veelbelovend alternatief. In plaats van dat ze effect hebben in het hele lichaam worden ze alleen gebruikt voor lokale pijnverlichting op de specifieke locaties. Gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van lokale anesthetica zijn welbekend en lokale anesthetica worden veelvuldig gebruikt bij de behandeling van acute postoperatieve pijn na verschillende procedures. Echter, zelfs voor bupivacaine, het langst werkende middel in deze medicijnklasse, is de beperkte werkingsduur een belangrijke beperkende factor. Herhaaldelijke toedieningen in de buurt van het spinale periosot zijn uitdagend, oncomfortabel en ongewenst gezien het risico op infecties. Hierdoor hebben lokale anesthetica een beperkt toegevoegde waarde in grote procedures zoals operaties aan de wervelkolom. Er zijn oplossingen nodig die de pijn lokaal blokkeren gedurende de eerste drie dagen na de operatie, hierna begint de ergste pijn af te nemen. Als opiaten vervangen kunnen worden in deze eerste vroege kritieke fase wordt de pijn daarna hanteerbaar met conventionele orale niet opioïde pijnstillers. Tot dusver hebben formuleringen met een verlengde afgifte geen superioriteit over hun generieke tegenhangers aangetoond. Deze nieuwe middelen werken nog steeds voor maar maximaal 24 uur en blijven niet op de operatielocatie. Om de eerste drie dagen te overbruggen zijn er verbeterde niet opioïde lokale pijnbehandelingen nodig.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516338-37-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Deze studie kijkt naar de farmacokinetische parameters en veiligheid van een behandeling met BR-003 in mensen. BR-003 is een flexibele, ringvormige, biocompatibele, hydrogel die bupivacaine bevat, een welbekend en goedgekeurd lokaal anestheticum. BR-003 wordt geplaatst om het schroefdraad van de pedikel schroef, voordat de schroef geplaatst wordt in de wervelkolom, zonder het

bestaande chirurgische proces te beïnvloeden. Na plaatsing, geeft BR-003 een gerichte, aanhoudende afgifte van bupivacaine gedurende minimaal 3 dagen voordat BR-003 volledig oplost in ongeveer 36 weken (gebaseerd op een studie in schapen).

Primaire doel:

-Het beoordelen van de systemische veiligheid door te bevestigen dat de C_{max} van BR-003, na co-implantatie met pedikelschroeven in de wervelkolom, onder de toxische grens van 2000 ng/mL blijft.

Secondaire doelen:

-Het onderzoeken van additionele farmacokinetische parameters (T_{max}, AUC, T_{1/2})

- De veiligheid van BR-003 beoordelen

* Incidentie, classificatie en ernst van bijwerkingen

* Resultaten bloedonderzoek

* ECG data

* Wondgenezing

* Vitale functies, neurologische beoordeling

* Radiologische beoordeling

Onderzoeksopzet

De studie zal uit 2 verschillende cohorten bestaan met 12 patiënten in totaal. Het hoofddeel van het onderzoek duurt 6 weken en het vervolgdeel van het onderzoek, dat begint na deze 6 weken, duurt tot 12 maanden na de dag van de operatie.

Groep 1: de deelnemers in deze groep ondergaan de geplande wervelkolom operatie waarbij er 4 schroeven met 4x het onderzoeksmiddel (144 mg bupivacaine base in totaal) worden geplaatst. De data uit het hoofddoel van deze studie verkregen uit deze eerste groep wordt bekeken door een onafhankelijke veiligheidscommissie en alleen wanneer het als veilig wordt beschouwd, kan groep 2 starten.

In Groep 2 ondergaan de deelnemers de geplande wervelkolom operatie waarbij er 6 schroeven met 6x het onderzoeksmiddel (216 mg bupivacaine base in totaal) worden geplaatst

In beide cohorten zullen de patiënten worden opgenomen op de dag van de operatie (standaardzorg) en vervolgens gehospitaliseerd t/m dag 4 na de operatie. Daarna zal de patiënt nog terugkomen naar het ziekenhuis voor een visite op dag 9, 14, 42. Het vervolgdeel van dit onderzoek bestaat uit 2 telefonische contacten, 3 en 6 maanden na de operatie, en een visite in het ziekenhuis 12 maanden na de operatie. De dag 9 visite kan eventueel ook bij de patiënt thuis plaatsvinden. Meer details over de visite handelingen zijn te vinden in de sectie *Study assessment schedule* in het protocol.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten krijgen meerdere BR-003s (36 mg bupivacaine base per BR-003). BR-003 is een geneesmiddel in de vorm van een implantatie matrix (IM) die zorgt voor een langdurige afgifte van bupivacaine voor de behandeling van postoperatieve pijn. BR-003 wordt toegediend tijdens de wervelkolom operatie, mede-geïmplanteerd met een pedikel schroef.

Inschatting van belasting en risico

Alle geïncludeerde patiënten zullen een electieve wervelkolom operatie ondergaan voor een degeneratieve aandoening. Deze chirurgische procedures hebben een bepaald risicoprofiel die voorafgaand aan de operatie besproken wordt met de arts/orthopeed. In de preoperatieve fase ondergaan de patiënten standaard al een screening om de veiligheid te garanderen tijdens de operatie. Tijdens deze visite kunnen alle activiteiten gerelateerd aan het *screening* gedeelte van deze studie uitgevoerd worden en op deze manier kan de belasting van de patiënt met betrekking tot tijdsinvestering en ongemak minimaal worden gehouden. Gedurende en na de operatie krijgen de patiënten pijnbehandeling volgens de standaardzorg en additionele monitoring op vitale functies maar ook op items gerelateerd aan patiënt (on)gemak en waargenomen veranderingen in welzijn met betrekking tot de operatie. Tijdens deze monitoring activiteiten zal ook zo veel mogelijk informatie voor de huidige studie verzameld worden om de belasting en ongemak voor de patiënt minimaal te houden. Voor de metingen van deze huidige studie die niet verzameld kunnen worden tijdens de routinematige onderzoeken wordt de belasting en risico*s voor de patiënt als laag en acceptabel beschouwd. De additionele metingen betreffen: ECG-opnames, frequente bloedafnames voor farmacokinetiek, 4 bloedchemie afnames, het dragen van een accelerometer op een been vanaf de dag van de operatie tot aan dag 14, het eenmalig invullen van een vragenlijst over de pijnbehandeling en drie keer het invullen van twee vragenlijsten over kwaliteit van leven en het meten in hoeverre patiënten zichzelf kunnen redden in het dagelijks leven.

De risico*s gerelateerd aan deelname in de huidige studie zijn met name gerelateerd aan de systemische en lokale effecten van de blootstelling aan bupivacaine. Voor de verwachte systemische effecten van bupivacaine heeft de sponsor een uitgebreid onderzoek naar de effecten van de geïmplanteerde BR-003 in een groot diermodel gedaan en hierbij bevonden dat het niveau van bupivacaine lager is dan de toxische grens. Daarom verwacht de sponsor dat het risico op bijwerkingen door systemische bupivacaine, inclusief cardiotoxische en neurotoxische effecten, vele malen lager is. De lokale effecten van langdurige hoge niveaus van bupivacaine in de operatiewond is ook bestudeerd door de sponsor in hetzelfde grote diermodel. Potentiële bijwerkingen kunnen zijn: verstoorde wondgenezing en gecompromitteerde ingroei op het oppervlak tussen bot en implantaat. De sponsor heeft een zeer lage incidentie van verstoring in de primaire wondgenezing gevonden en geen verstoringen in de

secondaire wondgenezing.

Contactpersonen

Publiek

SentryX

Woudenbergseweg 41
Austerlitz 3711AA
NL

Wetenschappelijk

SentryX

Woudenbergseweg 41
Austerlitz 3711AA
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. Mannen en vrouwen tussen de 18 en 80 jaar (inclusief)
2. Gepland voor open of percutane posterieure spinale fixatie met 4 (cohort I), of 6 (cohort II) pedikel schroeven met een diameter van 5 t/m 7,5 mm (inclusief) met of zonder posterolaterale fusie, vertebroplastiek, implanteren

van een cage, osteotomieën en posterieure decompressie. Alleen primaire ingrepen kunnen worden geïnccludeerd.

3. Bereid en in staat zich aan het protocol te houden voor de duur van het onderzoek

4. Geven van schriftelijke toestemming voorafgaand aan een studie gerelateerde procedure die geen deel uitmaakt van de standaardbehandeling, wetende dat de toestemming op elk moment door de patiënt kan worden ingetrokken zonder afbreuk te doen aan zijn/haar (post-)operatieve zorg

5. Vrouwen kunnen alleen deelnemen als ze op het moment niet zwanger zijn, borstvoeding geven, of plannen hebben om zwanger te worden gedurende de studie of binnen 9 maanden na implantatie van de studiemedicatie. Vrouwen moeten chirurgisch steriel zijn, tenminste 2 jaar menopauzaal, of een aanvaardbare methode van geboortebeperring gebruiken. Indien vruchtbaar, moet er ook een gedocumenteerde negatieve zwangerschapstest zijn binnen 24 uur voor de operatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Additionele anterieure/laterale procedures

2. Gebruik van ileum schroeven of of gebruik van (additionele) pedikel schroeven, met een grootte van < 5 mm of $> 7,5$ mm.

3. Indicatie voor de operatie:

a. Actieve of voorgaande (para)spinale infectie

b. Maligniteit

c. Fractuur/ander traumatisch letsel

4. Bekend hoog risico op intra-/postoperatieve complicaties (bijv. in het geval van meerdere eerdere spinale procedures)

5. Gepland gebruik van een wonddrain

6. Gepland gebruik van een epidurale katheter

7. Gebruik van lokale amino-amide of amino-ester anesthetica binnen 5 dagen voorafgaand aan de geplande operatie (10 dagen in geval van producten met een vertraagde afgifte), perioperatief en postoperatief gedurende de eerste twee weken na de operatie.

8. Een reeds bestaande gelijktijdige acute of chronische pijnlijke fysieke/restrictieve aandoening die naar verwachting pijnstillende behandeling nodig zal hebben in de postoperatieve periode voor pijn die niet strikt gerelateerd is aan de chirurgische indicatie en die de postoperatieve beoordelingen kan verstoren.

9. Heeft een medische aandoening waardoor, volgens de arts, deelname aan de studie een gezondheidsrisico zou vormen voor de deelnemer of postoperatieve beoordelingen zou verstoren. De aandoening kan het volgende omvatten, maar is niet beperkt tot:

a. Voorgeschiedenis van allergische reacties op bupivacaine, een hulpstof van BR-003, of als er op een andere manier een contra-indicatie is voor het

onderzoeksmiddel.

b. ASA-classificatie >3, zoals beoordeeld tijdens de pre-operatieve screening.

c. Heeft een klinisch significante nier- of leverafwijking (gedefinieerd als een AST of ALT > 3x bovengrens, creatinine > 2x bovengrens)

d. Voorgeschiedenis van klinisch significante hartafwijkingen zoals myocardinfarct binnen 6 maanden voorafgaand aan studiedeelname, NYHA klasse III of IV, of klinisch significante afwijkingen op het ECG

e. Voorgeschiedenis van een bypassoperatie van de kransslagader binnen 12 maanden voorafgaand aan studiedeelname

10. Een angststoornis, schizofrenie, of andere psychiatrische stoornissen die, naar de mening van de onderzoeker, de beoordelingen van de studie of deelname aan de studie zouden kunnen verstoren.

11. Een body mass index (BMI) > 39 kg/m² of patiënten met een gewicht onder de 50kg.

12. Voorgeschiedenis, vermoeden, of bekende verslaving aan of misbruik van illegale drugs, medicatie op recept of alcohol.

13. Volgens de voorgeschiedenis en/of medisch dossier een actieve infectie of behandeling van Hepatitis B, Hepatitis C, of HIV.

14. Deelname aan een andere interventionele studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 11-05-2023

Aantal proefpersonen: 6

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: BR-003
Generieke naam: Bupivacaine implantaat

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	CTIS2024-516338-37-00
EudraCT	EUCTR2022-001069-11-NL
CCMO	NL81348.056.22