

Pilotstudie (open label) om de veiligheid en haalbaarheid van miltzenuw stimulatie te onderzoeken bij patiënten met reumatoïde artritis

Gepubliceerd: 17-11-2023 Laatste bijgewerkt: 21-12-2024

Studie GAL1039 (www.clinicaltrials.gov, NCT NL78487.000.21) is een Open Label studie die de veiligheid, verdraagbaarheid en effecten van het stimuleren van de miltzenuw met Galvani's neuromodulatie systeem zal evalueren. Omdat het een Open Label...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55923

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Miltzenuw stimulatie bij patiënten met reumatoïde artritis

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Reuma, Reumatoïde artritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Galvani Bioelectronics

Overige ondersteuning: Galvani Bioelectronics

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Immunomodulatie, Implanterbare medisch hulpmiddel, Neuromodulatie, Reumatoïde artritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstelling en bijbehorende eindpunten voor Periode 1 en 2 zijn:

Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van het Galvani milt

neuromodulatiesysteem en stimulatie van de miltzenuw zoals beoordeeld door:

- a. Incidentie, causaliteit en ernst van bijwerkingen (AE*s), ernstige bijwerkingen (SAEs), bijwerkingen van hulpmiddelen (ADE*s) en ernstige bijwerkingen van hulpmiddelen (SADEs).
- b. Veiligheidsbeoordelingen van laboratoria (klinische chemie en hematologie).
- c. Vitale tekenmetingen (bloeddruk, hartslag, ademhalingsfrequentie en lichaamstemperatuur).
- d. 12-Lead ECG monitoring.

Secundaire uitkomstmaten

1. Effect van stimulatie op de verandering in farmacodynamische en responsbiomarkers [Tijdsbestek: Dag 1 tot week 12]

Veranderingen ten opzichte van baseline (dag 1) in de niveaus van

LPS-induceerbare cytokine/ chemokine release, in volbloed assay op verschillende tijdstippen na aanvang van de stimulatie

2. Evaluatie van de bruikbaarheid van de externe Galvani-systeem accessoires te

evalueren

Samenvatting van feedback ivan vragenlijsten met betrekking tot het gebruik van de externe Galvani System-apparaten

3. Evaluatie van de perceptie van de therapie en sensatie

Sammenvatting van Feedback die is verzameld in vragenlijsten.

4. Evaluatie van de prestaties van het apparaat

Verzamelen van eventuele gebreken van de hulpmiddelen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Reumatoïde artritis is een chronische ontstekingsziekte waarbij de synoviale gewrichten ontstoken zijn. Hoewel debehandelingsopties en werkzaamheid van de nieuwe medicatie de afgelopen twee decennia aanzienlijk zijn toegenomen, kan de ziekte niet worden genezen of voorkomen. Daarom heeft reumatoïde artritis nog steeds een aanzienlijk effect op de kwaliteit van leven van patiënten, niet alleen omdat vaak levenslange medicatie nodig is, maar ook omdat resterende ziekteactiviteit leidt tot Progressief functieverlies in het bewegingsapparaat en extra-articulaire morbiditeit. Ondanks het feit dat er veel soorten

DiseaseModifying Anti-inflammatory Drugs DMARD*s beschikbaar zijn, bereikt slechts een minderheid van de patiënten het behandelingsdoel van remissie of lage ziekteactiviteit (Smolen, Aletaha & McInnes, 2016). Daarom zijn de belangrijkste toekomstige doelen bij het beheer van reumatoïde artritis het vermogen om langdurige medicijn vrije remissie te induceren bij patiënten met de ziekte. Daarnaast zijn er ook patiënten die stoppen met medicatie vanwege bijwerkingen, of omdat ze niet chronische medicatie willen nemen.

Neuromodulatie is mogelijk een nieuwe behandelingsoptie voor patiënten.

Experimenten gedaan in dieren, studies met varkens -en humaan-weefsel en immuuncellen, en een pilot intraoperatieve klinische studie hebben uitgebreid bewijs geleverd van het immunomodulerend effect van miltzenuwstimulatie en suggereert dat het verschilt

van biologische of gerichte synthetische DMARDs. Galvani bioelectronics ontwikkelde een systeem om elektrische stimulatie toe te dienen aan de miltzenuw bij patiënten met matige tot ernstige RA of andere ontstekingsziekten. Het implanteerbare systeem is speciaal ontworpen voor laparoscopische plaatsing rond de miltslagader met behulp van chirurgische hulpmiddelen en accessoires. De stimulator (draad) is bevestigd aan een implanteerbare pulsgenerator (IPG). De draad en de IPG worden het *implanteerbare systeem* genoemd. Niet-implanteerbare componenten van het systeem zijn onder meer een Clinician Programmer (CP), een Patient Remote (PR) en IPG oplader een oplaadband en zelfklevende patches om de IPG oplader over de IPG te houden. Alle componenten van dit systeem worden beschouwd als onderzoeksapparatuur.

Doel van het onderzoek

Studie GAL1039 (www.clinicaltrials.gov, NCT NL78487.000.21) is een Open Label studie die de veiligheid, verdraagbaarheid en effecten van het stimuleren van de miltzenuw met Galvani's neuromodulatie systeem zal evalueren. Omdat het een Open Label studie betreft zal er als verkennende doelstelling naar de effectiviteit van de behandeling worden gekeken. Tevens zal de studie het optimaliseren van de frequentie van stimuleren onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Deelnemers met actieve reumatoïde artritis (RA) worden laparoscopisch geïmplanteed met het Galvani-systeem en ontvangen na te zijn hersteld van de operatie actieve stimulatie gedurende 12 weken. De totale studieduur in Periode 1 voor elke deelnemer is ongeveer 5 maanden, met een screeningsperiode van 6 weken, 4 weken herstel van een operatie en een 'behandelingsperiode' van 12 weken. De deelnemers keren op vooraf bepaalde dagen terug naar de kliniek voor vervolgbezoeken tijdens de proefperiode. Op dag 42 en/of dag 56, als studiedeelnemers niet (voldoende) reageren op stimulatie, kunnen stimulatieparameters worden aangepast. Aan het einde van Periode 1 (dag-84) zullen de deelnemers over gaan naar Periode 2 van de studie. Dit is een langdurige vervolg studie tot 5 jaar na dat de deelnemer gestart is met Periode 2 om de veiligheid van het Galvani systeem te evalueren. Daarnaast zal ook de initiële effectiviteit worden geanalyseerd. In Periode 2 zijn wijzigingen in achtergrond medicatie toegestaan en mogen biologische DMARDs of JAKi (*targeted* DMARDs) worden voorgeschreven al dan niet in combinatie met stimulatie.

.Mogelijk kunnen in deze periode ook aanvullende stimulatieparadigma's worden getest (na indiening en goedkeuring van een amendement voor het testen van alternatieve stimulatieparameters).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers met actieve reumatoïde artritis (RA) krijgen een implanteerbaar systeem via een laparoscopische chirurgische ingreep. De Ingreep duurt ongeveer 2 uur en de patiënten verblijven 1 nacht in het ziekenhuis. Na een herstelperiode van ten minste 28 dagen na implantatie van het systeem, zullen ze op dag 1 (van Periode 1) starten om actieve stimulatie via dit systeem te ontvangen gedurende 12 weken (84 dagen). Na Periode 1 zijn verschillende behandelingsopties beschikbaar in Periode 2, afhankelijk van de ziekteactiviteit van de patiënt, waaronder stimulatie al dan niet in combinatie met Standard-of-Care (SoC) medicatie.

Inschatting van belasting en risico

Tijdens deze klinische trial moet de patiënt een laparoscopische operatie ondergaan om het implantaat te plaatsen. De patient wordt daarvoor 1 nacht in het ziekenhuis opgenomen om de patiënt te volgen voor veiligheidsredenen. De implant operatie wordt in het Catherina Ziekenhuis door een ervaren en getrainde chirurg uitgevoerd. Daarnaast zal de patient meerdere keren naar het ziekenhuis moeten komen om verschillende onderzoeken te ondergaan om het effect van de stimulatie en de veiligheid van de implant en stimulatie te onderzoeken, deze staan beschreven in de Patiënten Informatie Sheet. De onderzoeken zullen bestaan uit bloedafname (ongeveer 25 keer gedurende de 5 jarige studie periode), ECG, lichamelijk onderzoek en vragenlijsten. een deel van de vragenlijsten zijn lijsten die vaker voor patiënten worden gebruikt in reuma klinische trials (SF-36 en HAD-Q) die onder andere de mentale en fysieke gesteldheid van de patiënten evalueert. Mocht een patiënt zich ongemakkelijk voelen bij een vraag dan mag deze overgeslagen worden. Verder zijn er vragen lijsten specifiek ontwikkeld door Galvani, deze gaan over het gebruik van - en de patiënt zijn/haar/hen ervaring met het systeem.

Tijdens de screening en aan het einde van Periode 1 ondergaat de patiënt een CT-scan met röntgenkleurstof en een abdominale röntgenfoto na implantatie. Er zijn risico's verbonden aan deze röntgenfoto's, waaronder een klein verhoogd risico op kanker en risico's in verband met de contrast röntgenfoto. De arts kijkt naar de medische gegevens om te zien of de patiënt problemen van de röntgenkleurstof riskeert.

Als er risico's worden geïdentificeerd, kan de arts aanbevelen specifieke behandelingen die kunnen helpen het risico van het ontvangen van de röntgenkleurstof te verminderen. De deelnemer kan ook ongemak voelen bij bloed afname of het nemen van een ECG. De risico's verbonden aan deze procedures zijn niet groter dan tijdens het onderzoek dan tijdens de routine klinische zorg en alle onderzoeksprocedures zullen worden uitgevoerd door volledig opgeleide en ervaren personeelsleden.

De operatie en gebruik van het onderzoeksapparaat kan bijwerkingen/nadelige effecten geven. Omdat er nog maar enkele patiënten zijn geïmplanteerd zijn de risico's moeilijk te voorspellen totdat het onderzoeksapparaat bij meer mensen is geïmplanteerd en gebruikt.

Hoewel de implant procedure van het Galvani systeem nieuw is, zijn de procedures gebaseerd op bestaande operaties.

Risico's van de operatie:

De risico's die volgen worden op basis van andere operaties waarop de implant procedure gebaseerd is als mogelijke risico's gezien:

- Bloedingen uit de miltslagader of andere bloedvaten kunnen optreden tijdens de operatie. In het zeldzame geval dat het bloeden niet kan worden gestopt, moet de miltslagader worden verwijderd, of is er meer invasieve chirurgie nodig. Het optreden van miltslagader schade tijdens langere, gecompliceerdere operaties, zoals operaties gericht op de slokdarm, is laag en komt in minder dan 1% van de operaties voor. Mocht de miltslagader verwijderd worden dan wordt de milt via andere aders nog van voldoende bloed voorzien.
- Het is ook mogelijk dat de miltzenuw beschadigd raakt tijdens de operatie, of tijdens het plaatsen of verwijderen van het draad. Langetermijneffecten van miltzenuwschade zijn niet bekend, maar operaties die in dit gebied plaatsvinden, melden geen problemen waarvan wordt gedacht dat ze te wijten zijn aan schade aan deze zenuwen.
- Zenuwbeschadiging kan ervoor zorgen dat de stimulatie niet werkt zoals verwacht.
- Er is een zeer kleine kans dat de slagaderwand tijdens de operatie beschadigd raakt wat kan leiden tot een bloedstolsel aan de binnenkant of rond het bloedvat (pseudoaneurysma) en resulteert in occlusie (verstopping) of stenose (vernauwing). In al deze gevallen kan het bloedstolsel naar de milt bewegen of de bloedtoevoer naar de milt vertragen of stoppen. Als de bloedstroom door de slagader wordt verminderd of volledig wordt gestopt, kan dit de manier veranderen waarop de milt functioneert, maar er zijn andere aders die de milt van bloed voorzien, zodat het waarschijnlijk is dat de milt niet hoeft te worden verwijderd en zijn functie kan blijven uitvoeren.
- Er is een kleine kans dat door de operatie andere organen in de buik worden beschadigd of bloeden. In deze gevallen kunnen extra medicatie of extra chirurgie nodig zijn om de schade te herstellen.
- Er wordt aangeraden het implantaat niet te verwijderen, mocht er toch besloten worden dat te doen, dan zijn de explant risico's vergelijkbaar met de implant risico's.

Risico's tijdens het gebruik van het onderzoeksapparaat:

- Het is mogelijk dat de patient de stimulatie kan voelen. De instellingen van het onderzoeksapparaat kunnen worden aangepast zodat de patiënt er minder hinder van heeft.
- Het is mogelijk dat de stimulatie onverwachte effecten op uw lichaam kan hebben, zoals verandering in bloeddruk of hartritme.
- Het is mogelijk dat een nabijgelegen orgaan (zoals de alvleesklier) wordt beïnvloed door de stimulatie die veranderingen in zijn functie veroorzaakt. Frequent bloedonderzoek zal dit controleren.
- Er is een kleine kans (<2%) dat na de operatie het gebied rond het draad, geïnfecteerd raakt, dit kan meestal met medicatie behandeld worden. Als deze problemen ernstig worden, kan een andere operatie nodig zijn om eventueel de draad te verwijderen.
- Het risico op infectie als uw IPG aan de buitenkant van de spier (voor uw

buik) geplaatst moet worden in plaats van in uw buikwand is <5% Dit komt door de extra snede. Het is ook mogelijk dat u de IPG onder de huid voelt als deze aan de buitenkant geplaatst moet worden. Omdat de IPG zich buiten de spier bevindt, bestaat er een risico op erosie (afbraak van de huid). Erosie zal naar verwachting zelden voorkomen en de chirurgische procedure is ontworpen om dit risico te verminderen, maar als erosie optreedt, is het mogelijk dat de IPG moet worden verwijderd.

- De draad van het onderzoeksapparaat en de stimulatie kan schade aan weefsels en organen veroorzaken, inclusief de miltzenuw en de milt slagader, en het kan tijd kosten voordat de schade wordt opgemerkt. Als de miltslagader beschadigd is kan het effect van

de stimulatie verminderd zijn. Als de slagader zelf beschadigd is, kan het leiden tot geleidelijke verzwakking van de slagader maar zelden zal dit tot een bloeding leiden.

- Beschadiging van de slagader door de draad kan bloedstolsels veroorzaken die naar de milt kunnen bewegen. Als de bloedstroom door de slagader wordt verminderd of volledig wordt gestopt, kan dit de manier veranderen waarop de milt functioneert, maar er zijn

andere slagaders die de milt van bloed voorzien, zodat het zeer waarschijnlijk is dat de milt niet hoeft te worden verwijderd en zijn functie kan blijven uitvoeren.

- Het is ook mogelijk dat de draad- of stimulator beweegt of breekt waardoor het onderzoeksapparaat de zenuw kan stimuleren of ervoor kan zorgen dat het onderzoeksapparaat andere gebieden in uw lichaam stimuleert, wat kan leiden tot pijn, ongemak, verandering van bloeddruk of veranderingen in de hartslag. Dit kan er ook voor zorgen dat het onderzoeksapparaat de zenuw niet meer kan stimuleren en dat de stimulatie niet werkt zoals verwacht. Beweging van de IPG of draad kan ook bloedingen of schade aan nabijgelegen weefsels veroorzaken. Als dit gebeurt, is een chirurgische ingreep nodig om het geïmplanteerde onderzoeksapparaat te repareren.

- Mocht een vrouw toch zwanger raken dan wordt de stimulatie op UIT gezet omdat het effect van stimulatie op de zwangerschap niet bekend zijn. Ook is er niet bekend wat het effect van de implant gedurende de zwangerschap op andere organen is.

Alle risico*s met betrekking tot de chirurgische ingreep en het implantaat zijn geëvalueerd

Contactpersonen

Publiek

Galvani Bioelectronics

Gunnels Wood Road 2S126
Stevenage SG1 2NY
GB

Wetenschappelijk

Galvani Bioelectronics

Gunnels Wood Road 2S126
Stevenage SG1 2NY
GB

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)

- *RA met aanvang op volwassen leeftijd met een duur van ten minste zes maanden zoals gedefinieerd door de ACR/EULAR-classificatiecriteria van 2010.
- * Mannelijke of vrouwelijke deelnemers, 22-75 jaar oud op het moment van ondertekening van het IC.
- * Deelnemers moeten een actieve ziekte hebben zoals gedefinieerd door:
 - * Minstens 3 gezwollen gewrichten
 - * Een DAS-CRP > 3,2 en/of CRP > 15 mg/L.
- * De deelnemer moet een IR hebben van minimaal twee biologische DMARD's en/of een JAKi. Deelnemers moeten een wash-out hebben zoals hieronder beschreven voor eerder gebruikte biologische DMARD's of JAKi.
Biologische agentia:
 - * Anakinra, etanercept; adalimumab; Infliximab; certolizumab pegol, golimumab, abatacept, tocilizumab of andere IL-6-blokkers; tofacitinib, baricitinib of andere JAKi's moeten 2 weken voor de operatie worden stopgezet.
- * Rituximab of andere selectieve B-lymfocytedepletie middelen 6 maanden vóór dag

1.

* Voorafgaand aan de operatie moet elke eerdere onderzoeksbehandeling worden gestaakt gedurende 2 weken of 2 halfwaardetijden, afhankelijk van wat langer is.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

o Onvermogen om IC te leveren.

o Naar het oordeel van de PI significante psychiatrische aandoening of middelenmisbruik.

o Geschiedenis van unilaterale of bilaterale vagotomie.

o Bewijs van actieve of latente (tenzij eerder behandeld) tuberculose

o Bekende infectie met humaan immunodeficiëntievirus (HIV) of positieve test bij screening

o Huidige acute of chronische hepatitis B en/of C, of **eerdere hepatitis B (Hep B anti-core Ab+)

o Momenteel geïmplanteerde elektrisch actieve medische apparaten (bijv. pacemakers, automatische implanteerbare cardioverter-defibrillatoren).

o Elk experimenteel geneesmiddel met kleine moleculen of biologisch geneesmiddel binnen 2 weken of 2 halfwaardetijden, afhankelijk van wat langer is, vóór de operatie.

o Ongecontroleerde andere ontstekingsziekten

o Huidige/terugkerende infecties die naar de mening van de PI risico > voordeel zijn.

o Voorgeschiedenis van kanker in de afgelopen 5 jaar, behalve niet-kwaadaardige huidkanker.

o Eerdere splenectomie.

o Deelnemers met een AWT, epidermis tot achterste rectusschede, groter dan 2,5 cm op basis van echografie of CT-scan.

o Chronisch gebruik van morfine of oxycodon.

Uitsluitingscriteria met betrekking tot de operatie en implantatieprocedure:

o Type IV hiatale hernia en elke hiatale hernia die een significante vervorming van de lokale anatomie veroorzaakt, met name de alvleesklier en/of miltslagader.

o Maagresectie/mobilisatie-operatie met chirurgische toegang tot de kleine zak.

o Coeliakie-as, aneurysma's of anatomie geassocieerd met aangeboren afwijkingen van de oorsprong van de miltslagader.

o Anatomische varianten van de miltslagader - miltslagader die volledig binnen de substantie van de pancreas ligt of de aanwezigheid van aneurysma's of pseudo-aneurysma's van de miltslagader.

o Deelnemers die geen aantoonbaar vrij vlak hebben tussen de alvleesklier en de miltslagader, op de interfaceplaats, in het preoperatieve computertomografie (CT)-angiogram.

o Bevindingen van cirrose of portale hypertensie.

- o Gedocumenteerde voorgeschiedenis van pancreatitis met significante peripancreatische ontsteking (CT-bewijs van necrose, pseudocystevorming of significante retroperitoneale calcificatie).
- o Alvleesklierafwijkingen/massa/cyste/pseudocyste/laesies.
- o Elke aandoening volgens het klinisch oordeel van de onderzoeker die ervoor zorgt dat de deelnemer niet geschikt is voor een operatie.
- o Body Mass Index (BMI) ≥ 33 .
- o Miltarteriediameter zoals verkregen door CT-angiografie $< 3,0$ mm of $> 7,4$ mm.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	18-01-2023
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Galvani Systeem
Registratie:	Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2023
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2024
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
ClinicalTrials.gov	NCT04955899
CCMO	NL84443.000.23