

Totale Occlusie Studie In Coronaire arterieen-5

Gepubliceerd: 26-05-2015 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Om een inzicht te krijgen in de success rate van anterograde PCI bij patiënten met een CTO in elke behandelingsgroep en om veiligheid en tolerantie vast te stellen bij deze patiënten.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Kransslagaderaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41937

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TOSCA-5 Studie

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

coronaire chronische totale occlusie, volledige afsluiting van een kransslagvat

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Matrizyme Pharma Corp.

Overige ondersteuning: Matrizyme Pharma Corp.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chronische totale occlusie, Collagenase, Percutane coronaire interventie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is een inschatting van de anterograde PCI succespercentage in iedere groep bij patienten met een target CTO die bij een eerdere PCI niet geopend kon worden. Tevens wordt er gekeken naar de veiligheid en verdraagzaamheid bij deze patiënten.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten zijn een vergelijking tussen patiënten waarbij de anterograde PCI wel en niet gelukt is binnen de 3 behandelingsgroepen, ten aanzien van:

- Fluoroscopie tijd
- Totale procedure tijd
- Soft wire doorgankelijkheid (True-to-true soft wire doorgankelijkheid, soft wire doorgang (2 cm achter de proximale laag van de CTO, intraluminaal danwel extraluminaal)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit wetenschappelijk onderzoek vindt plaats om te onderzoeken of het nieuwe geneesmiddel *MZ-004* zal helpen om een bloedvat in het hart (een kransslagader) te openen waarvan men weet dat die volledig geblokkeerd is (CTO).

Patiënten met ernstige blokkades in de bloedvaten van hun hart moeten vaak een medische procedure ondergaan die coronaire angioplastie of angioplastie (PCI) wordt genoemd, waarbij het vat wordt opengemaakt en vaak ook een stent wordt geplaatst.

CTO's zijn heel moeilijk te behandelen, want de CTO-blokkade is zeer hard. Soms

kunnen bij CTO*s de katheters en draden die gebruikt worden om te proberen de slagader te openen, niet door de blokkade heen komen, en angioplastie mislukt in ongeveer 40% tot 50% van de gevallen van CTO. Bij mislukking van angioplastie kunnen patiënten ofwel doorgaan met medische behandeling ofwel een openhartoperatie ondergaan die coronaire bypass-procedure (coronary artery bypass graft, CABG) wordt genoemd. In het verleden is een medicijn, MZ-004, ontwikkeld om ervoor te zorgen dat een CTO makkelijker doorgankelijk wordt. MZ-004 is een collagenase wat verschillende soorten collageen, een stofje wat ervoor zorgt dat de CTO moeilijk doorgankelijk is, af kan breken.

In het verleden zijn dierenstudies gedaan met MZ-004, waarbij bleek dat MZ-004 de CTO zachter maakt waardoor de afsluiting makkelijker open te maken is met draden. Tevens is er ook 1 studie waarbij het medicijn aan mensen werd gegeven die al een mislukte poging hadden gehad om de CTO open te maken (CTO-1 studie). 28 patiënten namen deel aan deze studie, en uiteindelijk bij 75% lukte het na toediening van het medicijn alsnog wel om de CTO open te maken.

Angioplastie voor CTO*s is niet experimenteel. Het gebruik van MZ-004 in angioplastie voor CTO*s is wel experimenteel.

Doel van het onderzoek

Om een inzicht te krijgen in de success rate van anterograde PCI bij patiënten met een CTO in elke behandelingsgroep en om veiligheid en tolerantie vast te stellen bij deze patiënten.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een dubbelblind placebo gerandomiseerd onderzoek. Het bestaat uit 2 delen: een trainingsgedeelte en het hoofdonderzoek. Er zullen 2 tot 3 patiënten per site meedoen aan het trainingsdeel, en per site zullen er 10-15 patiënten meedoen aan het hoofdonderzoek. Verschillende centra in Canada en Nederland zullen deelnemen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In dit onderzoek wordt het onderzoeksgeneesmiddel (MZ-004 of placebo) eenmaal in het geblokkeerde bloedvat geïnjecteerd. Vlak vóór de CTO (of net in de CTO) wordt er een microkatheter (een heel klein slangetje) in het volledig geblokkeerde bloedvat aangebracht. Na bevestiging van de juiste positie van de microkatheter via een injectie met kleurstof en röntgenbeelden (angiogram) wordt het onderzoeksgeneesmiddel langzaam ingespoten. De injectie duurt ongeveer 12-17 minuten.

Inschatting van belasting en risico

Belasting

Patiënten worden het meest belast doordat zij gedurende 3 dagen opgenomen moeten worden voor het onderzoek. Tijdens deze opnames zullen meerdere, relatief matig belastende, onderzoeken gedaan worden zoals bloedprikken, ECG's en echo's. Deze zijn standaard, en zijn nodig om de veiligheid van de patiënten in de gaten te houden en om meer over de werking en bijwerkingen van het onderzochte middel te weten te komen. De screening en follow-up zijn redelijk standaard voor onderzoek, en naar ons inzien zijn deze niet extreem belastend voor de patiënten, enkel dat zij wel naar het AMC zullen moeten komen voor de benodigde onderzoeken.

Indien het nog niet duidelijk is of de patiënten angiografisch in aanmerking komen voor het onderzoek zal er wel een extra hartcatheterisatie gedaan moeten worden met de bijbehorende belasting en risico's voor de patiënt. Dit onderzoek is soms echter echt nodig, om de veiligheid van het onderzoek te kunnen waarborgen. Wij achter daarom dit onderzoek noodzakelijk en verantwoord, omdat we door middel van de catheterisatie te weten kunnen komen of we bij sommige patiënten het medicijn en de PCI wel veilig kunnen toedienen/uitvoeren. We verwachten echter niet dat we vaak (of überhaupt) een screenings CAG hoeven te maken aangezien de patiënten al minimaal 1x een angiogram gehad hebben ten tijde van de mislukte PCI van de CTO.

Als laatste kan het onderzoek voor sommige patiënten wel voor een extra psychische belasting zorgen, omdat zij al een mislukte PCI poging gehad hebben, en misschien door deelname aan het onderzoek hoge verwachtingen krijgen die misschien niet vervuld gaan worden. Wij zijn ons terdege bewust van deze mentale belasting, echter moeten we dit toch accepteren om dit onderzoek uit te kunnen voeren om in de toekomst soortgelijke moeilijke CTOs hopelijk wel te kunnen behandelen met behulp van het onderzoeksmedicijn.

Risico's

Er zijn mogelijke standaard risico's verbonden aan onder andere bloedafname, echocardiogram, ECG's, angiogrammen, angioplastie en het gebruik van stents. Deze risico's zijn in het kader van dit onderzoek niet anders dan gedurende normale klinische zorg.

MZ-004

Dit is het tweede onderzoek waarin MZ-004 aan mensen gegeven zal worden. Het eerdere onderzoek, CTO-1 genoemd, is afgerond. Hierin werd MZ-004 gegeven aan in totaal 28 patiënten met CTO's bij wie een eerdere angioplastieprocedure voor hun CTO mislukt was. Alle 28 patiënten hebben het onderzoek voltooid. In CTO-1 werden in totaal 114 neveneffecten (bijwerkingen) door patiënten gemeld, bij 26 van de 28 patiënten. Van zeven (7) van de 114 bijwerkingen werd beschouwd dat ze in de verte of mogelijk verband hielden met MZ-004 (lage bloeddruk, beklemd gevoel op de borst, verhoogd gehalte aan hartenzymen [kan wijzen op een hartaanval], minder bloedplaatjes, koorts, pericardiale effusie [vloeistof

rondom het hart] na de angioplastie in het onderzoek en misselijkheid), en de andere 107 bijwerkingen hielden verband met de angioplastieprocedures of hadden andere oorzaken. Honderdtwee (102) bijwerkingen werden als licht/matig beschouwd en 12 bijwerkingen werden als ernstig beschouwd (1 herhaald angiogram na de angioplastieprocedure omdat de patiënt nog steeds pijn op de borst had, 1 melding van lage bloeddruk, 2 meldingen van een verhoogd gehalte aan hartenzymen [kan wijzen op een hartaanval], 2 meldingen van vasovagale aanvallen, wat duizeligheid, een klam gevoel, verlies van bewustzijn is, 1 bloeduitstorting op het toegangspunt, 1 perforatie of doorprikking van de slagader die plaatsvond bij een herhaalde angiografiepoging enkele maanden na de angiografie voor het onderzoek, 1 pericardiale effusie (vloeistof rondom het hart) bij dezelfde patiënt waarbij de zojuist beschreven perforatie/doorprikking van de slagader optrad, 1 pijn op de borst, 1 pijn in de arm en 1 longkanker die ontdekt werd bij het 3 maanden follow-upbezoek. Van de kanker werd beschouwd dat deze geen verband hield met MZ-004. Alle gevallen behalve de kanker zijn overgegaan (verdwenen).

Door de injectie met MZ-004 kan er een lichte tot matige bloeduitstorting in het hartweefsel optreden. Dit effect werd vastgesteld in studies met dieren die hebben plaatsgevonden om de veiligheid en effecten van MZ-004 te evalueren. Bij de bestudeerde dieren ging de bloeduitstorting vanzelf over zonder andere medische behandelingen.

Placebo

Sommige mensen in het onderzoek zullen placebo in plaats van het actieve geneesmiddel krijgen tijdens het onderzoek. Placebo krijgen kan hetzelfde zijn als niets aan de CTO doen, en daardoor kunnen de klachten van angina en kortademigheid erger worden.

Onvoorziene risico's

Het is mogelijk dat patiënten risico's/ongemakken krijgen die niet in dit formulier vermeld staan. Aangezien het gebruik van MZ-004 alleen of in combinatie met andere medicijnen, experimenteel is, kunnen er andere risico's bestaan die nog niet bekend zijn. Er kunnen effecten optreden die niet eerder vastgesteld zijn bij dieren of mensen die met MZ-004 behandeld zijn. Deze effecten kunnen licht zijn en vanzelf verdwijnen, maar bij alle geneesmiddelen, ook MZ-004, bestaat de mogelijkheid dat ze ernstige bijwerkingen veroorzaken, die tot blijvende invaliditeit of zelfs de dood kunnen leiden.

Risico voor een embryo, foetus of zuigeling

De inname van MZ-004 kan onbekende risico's voor een embryo, foetus (ongeboren baby) of zuigeling inhouden. Vandaar dat patiënten die zwanger zijn of zwanger zouden kunnen zijn niet mogen deelnemen aan dit onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Matrizyme Pharma Corp.

West Beaver Creek Rd. 65B
Richmond Hill L4B 1K4
CA

Wetenschappelijk

Matrizyme Pharma Corp.

West Beaver Creek Rd. 65B
Richmond Hill L4B 1K4
CA

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)

Patient is geschikt voor de studie indien deze voldoet aan volgende criteria:

1. Informed consent getekend en gedateerd door de patient
2. Patient (man/vrouw) moet 18 jaar of ouder zijn
3. Als de patient een vrouw in de vruchtbare periode is moet zij bereid zijn anticonceptie te gebruiken vanaf het moment van screenen gedurende de hele studie. Adequate anticonceptie bevat orale anticonceptie (stabiel gebruik voor meer dan 2 cycli voorafgaand aan screening) intra-uterien device (IUD), Depo-Provera®, Norplant® System Implants,

chirurgische sterilisatie (bilaterale tuba ligatie, hysterectomie, vasotomie van partner), condoom of diafragma of cervicale cap met anticonceptieve spons, schuim of gel. Voor deze studie zijn niet-kind dragende vrouwen:

a. vrouwen, ongeacht leeftijd, met functionerende ovaria die een gedocumenteerde tuba ligatie, of chirurgisch steriel zijn (gedocumenteerde totale hysterectomie of bilaterale oophorectomie) of

b. Vrouwen > 45 jaar die post-menopausaal zijn voor meer dan 1 jaar (i.e. laatste menstruatie > 1 jaar) op dag van screening.

4. patient is bereid en in staat om zich aan het studieprotocol te houden en bereid af te zien van enige andere vorm van coronaire revascularisatie gedurende de studie, tenzij noodzakelijk op medische gronden

5 De patient ondergaat een op klinische gronden ingeplande PCI van de CTO in een van de grote coronaire arterieën, zonder geplande interventie van een vernauwing in een ander deel van de grote coronaire arterieën

6 De CTO moet * 3 kalendermaanden of ouder zijn, bevestigd door:

a. Bewezen chroniciteit: angiografisch gedocumenteerde (conventioneel of coronair) van de target CTO 3 of meer kalendermaanden voorafgaand aan de screening of

b. Aangenomen chroniciteit: identificatie van target occlusie in kader van chronische ischemische hartziekten, met geen verdenking op acuut coronair syndroom (ACS) binnen 3 maanden

7 patient wordt optimaal behandeld met anti-ischemische medicatie (tenminste 2 anti-angineuze medicijnen of de maximaal getolereerde anti-angineuze therapie). Medicatie moet in ieder geval adequate ventriculaire ritme-limiterende medicatie (i.e. Beta-blocker or calcium antagonist) bevatten indien van toepassing.

8. Voor deel 1 alleen: de patient heeft een eerder gefaalde PCI, met documentatie beschikbaar voor de onderzoeker en sponsor, die de gefaalde PCI poging bevestigd volgens de volgende criteria:

a. met gebruik van antegrade technieken, de operator heeft tenminste 1 categorie A guidewire EN tenminste 1 categorie B guidewire gebruikt tijdens de PCI EN

b. de operator lukte het niet om continuïteit te verkrijgen tussen het proximale en distale ware lumen door middel van een guidewire door de target CTO heen EN

c. De algehele doorlichtingstijd voor de gehele procedure tijdens de mislukte PCI was meer dan 15 minuten

Categorie A: zijn wires met een tip-load (* 2.5 g) gespecialiseerde coronaire wires inclusief: Miracle Bros, elke confianza, elke Conquest, Abbott Vascular Pilot 150, 200, elke Progress, elke Cross-it XT, Gaia Second, Gaia Third. Commercieel beschikbare wires, niet beschreven hierboven, die voldoen aan categorie A criteria zijn mogelijk op basis van goedkeuring door de sponsor.

Categorie B: zijn wires met een soft-tip, polymeer-beklede coronaire guidewires inclusief de Fielder XT, Fielder FC, Pilot 50, Sion Black, Shinobi. Commercieel beschikbare wires, niet beschreven hierboven, die voldoen aan categorie B criteria zijn mogelijk op basis van goedkeuring door de sponsor.

Patienten met een eerder gefaalde PCI, die voldoen aan alle bovenstaande criteria, BEHALVE dat er geen categorie B wire is gebruikt tijdens de gefaalde poging worden beschouwd als gemodificeerde stroom 1 patienten. Voor randomisatie op dag 0, gemodificeerde stroom 1 patienten dienen een PCI te ondergaan waarbij een categorie B wire dient te worden gebruikt.

Indien het omgekeerde waar is en een categorie B wire werd gebruikt maar geen categorie A wire, de patient zal een gemodificeerde stroom 1 patient worden en de operator dient dan tijdens de PCI een categorie A wire te gebruiken.

9. De risicofactoren voor de patient zijn geclassificeerd EN

a. Het betreffende centrum heeft de meest relevante functionele testen gespecificeerd, tenminste verricht in de afgelopen 6 maanden (indien >1) om dit risico aan te tonen OF de onderzoeker kan een duidelijke verklaring geven waarom functionele testen niet verricht zijn (genoteerd in het patientendossier (bv. ETT+ve op 6 minuten 8 maanden geleden verricht, daarna gefaalde PCI CTO, sindsdien geen events, nu ingestuurd voor trial) AND

b Een originele kopie van de resultaten van de functionele onderzoeken gebruikt om de risicofactoren te classificeren zijn beschikbaar in het patientendossier OF de onderzoeker heeft de variabelen aangewend gebruikt bij de risici classificatie om de resultaten van de functionele testen weer te geven, ook al was die test elders verricht.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. patienten die gedocumenteerde blootstelling aan rontgenstraling hebben van meer dan 4.0 Gray binnen 8 weken voorafgaand aan Dag 0 van het onderzoek (of meer dan 60min fluoroscopie tijd)
2. De target vessel is een veneuze graft
3. De target lesion bestaat uit een afgesloten coronaire stent
4. Patient had een acuut coronaire syndroom binnen 4 weken voor screening veroorzaakt door welk coronaire vat dan ook
5. Patient had een acuut coronaire syndroom van 4 weken tot 3 maanden vooraf aan de screening, veroorzaakt door de target CTO. Indien de ACS was gerelateerd aan een andere CTO patient kan nog steeds kwalificeren.
6. patient is bekend met overgevoeligheid voor collagenase
7. patient is eerder al intracoronair behandeld met collagenase
8. patient zat in de CTO-1 studie
9. Patient is bekend met contrastovergevoeligheid/allergie
10. Patient heeft een geschatte GFR van minder dan 30mL/min
11. patient heeft in de voorgeschiedenis een medische aandoening die volgens de onderzoeker/sponsor de patient een ongeschikte kandidaat voor de studie maakt
12. Patient is een zwangere of lacterende vrouw (controleren bij screening en dag 0 voor randomisatie)
13. Patient heeft binnen 30 dagen voor screening een onderzoeks- of experimenteel medicijn gebruikt

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	20-10-2015
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MZ-004
Generieke naam:	MZ-004

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2015
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2016
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
EudraCT	EUCTR2014-004649-28-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01753180
CCMO	NL51843.018.15