

EEN FASE-3 DUBBELBLIND, GERANDOMISEERD, PLACEBOGECONTROLEERD ONDERZOEK TER EVALUATIE VAN DE VEILIGHEID EN WERKZAAMHEID VAN AMG0001 BIJ DEELNEMERS MET KRITIEKE ISCHEMIE VAN DE LEDEMATEN

Gepubliceerd: 27-11-2014 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

De primaire doelstellingen van het klinisch onderzoek zijn: 1. Het behandelingsvoordeel (van AMG0001 in vergelijking met een placebo) evalueren in termen van een gecombineerd eindpunt (majeure amputaties of overlijden ongeacht de oorzaak) 2. Evalueren...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42192

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AnGes AG-CLI-0206

Aandoening

- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

Kritieke ischemie van de ledematen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AnGes Inc.

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AG-CLI-0206, AMG0001, Fase 3, Kritieke ischemie van de ledematen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Tijd tot majeure amputatie van het indexbeen (bij of boven de enkel) of overlijden ongeacht de oorzaak.

Secundaire uitkomstmaten

Percentage van deelnemers die een majeure amputatie of revascularisatie van het indexbeen hebben ondergaan.

Tijd tot volledige genezing van de grootste zweer op het indexbeen bij baseline tot en met 18 maanden (de zweer moet minstens 2 weken lang genezen blijven).

Reductie van ischemische rustpijn in het indexbeen op basis van een 10 cm VAS-schaal bij Rutherford 4 en 5 deelnemers gedurende 18 maanden.

Veranderingen in de kwaliteit van leven (op basis van EuroQol (EQ-5D-5L) en VascuQol) gedurende 18 maanden.

Tijd tot majeure amputatie (van het indexbeen) of CLI-gerelateerde overlijdens
2 - EEN FASE-3 DUBBELBLIND, GERANDOMISEERD, PLACEBOGECONTROLEERD ONDERZOEK TER EVALU ...
5-05-2025

tot en met 18 maanden.

CLI-gerelateerde overlijdens omvatten maar zijn niet beperkt tot: overlijdens door bijwerkingen van CLI (bijv. sepsis), peri-operatieve overlijdens binnen één maand na bypassoperatie of majeure amputatie. Overlijdens zullen geblindeerd worden geadjudiceerd door een adjudicatiecommissie.

Incidentie van beroerte en myocardinfarct tot en met 18 maanden.

Primaire bypass-doorgankelijkheid voor die deelnemers die een open bypassoperatie krijgen met 18 maanden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Perifeer arterieel vaatlijden (PAD - Peripheral Artery Disease) dat de onderste ledematen aantast, is het resultaat van de gevolgen van atherosclerose. Kritieke ischemie van de ledematen (CLI - Critical Limb Ischemia) is de meest ernstige vorm van PAD en treedt op wanneer de levensvatbaarheid van weefsel in rust in het gedrang komt. De belangrijkste uitingen van CLI omvatten ischemische pijn in rust (Rutherford klasse 4, Fontaine klasse 3) en/of weefselverlies (Fontaine klasse 4 of Rutherford klasse 5 bij mineur weefselverlies en Rutherford klasse 6 bij majeur weefselverlies) wat resulteert in ischemische zweren en gangreen.

Het ziektebeheer van CLI omvat het wijzigen van risicofactoren met inbegrip van de behandeling van hyperlipidemie, hypertensie, diabetes en roken. Daarnaast worden analgetica (vaak opioïden) gebruikt voor het verlichten van de rustpijn. Een nauwgezette verzorging van de voeten en plaatselijke wonden is belangrijk om weefselverlies te voorkomen of onder controle te houden. Tenslotte wordt de meerderheid van de patiënten behandeld met trombocytenaggregatieremmers en een statine. Het huidige ziektebeheer omvat, naast het bovenstaande, revascularisatie met behulp van chirurgie of endovasculaire ingrepen. Tot 15%

van de patiënten is niet geschikt voor één van deze vormen van revascularisatieprocedures, terwijl anderen (~ 40%) een hoog risico (slechte kandidaten) lopen op chirurgische revascularisatie. Hoewel revascularisatieprocedures de overleving hebben verbeterd en de noodzaak van een majeure amputatie (amputatie aan of boven de enkel) kunnen uitstellen, is de doeltreffendheid ervan vaak kortstondig, en wordt chirurgisch ingrijpen geassocieerd met een significante morbiditeit.

Patiënten die niet geschikt zijn voor revascularisatie zijn kandidaten voor majeure amputatie. Deze procedure wordt geassocieerd met een aanzienlijke morbiditeit, een slechte kwaliteit van leven, en complicaties waaronder, in sommige gevallen, overlijden.

Patiënten met CLI hebben in het algemeen een slechte prognose met een 5-jaarsmortaliteit van 50%. Hun kwaliteit van leven is vergelijkbaar met de kwaliteit van leven van patiënten met gevorderde kanker. Een systemische medicamenteuze behandeling voor de behandeling van CLI is niet beschikbaar. Er is een dringende medische noodzaak voor aanvullende beheeropties.

Eén van deze opties die wordt onderzocht, is 'therapeutische angiogenese'. Therapeutische angiogenese omvat het gebruik van angiogene groeifactoren of stamcellen om bloedvaten te kweken, de bloedstroom te verbeteren en de weefseldoorbloeding in het ischemische gebied te verhogen. De klinische voordelen zouden de verlichting van rustpijn, de genezing van ischemische zweren en een vermindering van de incidentie van majeure amputaties moeten omvatten.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstellingen van het klinisch onderzoek zijn:

1. Het behandelingsvoordeel (van AMG0001 in vergelijking met een placebo) evalueren in termen van een gecombineerd eindpunt (majeure amputaties of overlijden ongeacht de oorzaak)
2. Evalueren van de algemene veiligheid en werkzaamheid van AMG0001.

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, fase-3, multinationalaal, multicenter (max.100 centra) onderzoek van AMG0001 (HGF-plasmide) bij patiënten met CLI. Het onderzoek is event-gestuurd (243 primaire eindpunt-events) en er wordt gestreefd naar een onderzoekspopulatie van 500 CLI-patiënten. Patiënten geschikt voor het onderzoek zijn CLI-patiënten (wegens atherosclerotische arteriële ziekte van de onderste ledematen) zonder optie voor revascularisatie door chirurgische bypass of endovasculaire ingreep, of met een zwakke optie (hoog risico) voor revascularisatie door chirurgische bypass maar zonder optie voor een endovasculaire ingreep (Type D-laesies of

erger met de TASC II-classificatie). Bezoeken aan het onderzoekscentrum zullen plaatsvinden voor screening, op dag 0, 14, 28, 42, maand 3, maand 3+14 dagen, maand 3+28 dagen, maand 3+42 dagen, maand 6, maand 9, maand 9+14 dagen, maand 9+28 dagen, maand 9+42 dagen, maand 12, maand 12+14 dagen, maand 12+28 dagen, maand 12+42 dagen, maand 15 en maand 18. Post-18 maanden follow-up-gegevens voor de primaire doeltreffendheids-events en revascularisatie van het indexlidmaat zullen elke 3 maanden worden verkregen met behulp van een vragenlijst totdat de deelnemer die het laatst in het onderzoek is opgenomen het bezoek in maand 18 heeft voltooid. Gegevens voor de post-18 maanden veiligheids-follow-up zullen elke 3 maanden worden verkregen van alle deelnemers met behulp van een vragenlijst, gedurende minimaal 1,5 jaar na het bezoek in maand 18. De totale duur van het onderzoek bedraagt 18 maanden met bezoeken aan de onderzoekskliniek en tot ~ 24 maanden middels vragenlijsten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoeksproduct wordt toegediend via acht (8) intramusculaire injecties in het indexbeen (zie inclusiecriteria voor de definitie van indexbeen) tijdens elk doseringsbezoek (zie onderstaande tabel). Voor elk van de 8 injecties zal er 3 ml AMG0001 of vergelijkbaar placebo worden geïnjecteerd in ongeveer 3 seconden. Eerste cyclus Dag 0, dag 14, dag 28 en dag 42 (4 reeksen injecties, met interval van 2 weken; elke reeks is 4 mg onderverdeeld in 8 injecties van 0,5 mg HGF-plasmide in 3 ml zoutoplossing, of vergelijkbaar placebo). Maand 3, maand 3+14 dagen, maand 3+28 dagen, en maand 3+42 dagen (4 reeksen injecties, met interval van 2 weken; elke reeks is 4 mg onderverdeeld in 8 injecties van 0,5 mg HGF-plasmide in 3 ml zoutoplossing, of vergelijkbaar placebo). Tweede cyclus Maand 9, maand 9+14 dagen, maand 9+28 dagen en maand 9+42 dagen (4 reeksen injecties, met interval van 2 weken; elke reeks is 4 mg onderverdeeld in 8 injecties van 0,5 mg HGF-plasmide in 3 ml zoutoplossing, of vergelijkbaar placebo). Maand 12, maand 12+14 dagen, maand 12+28 dagen en maand 12+42 dagen (4 reeksen injecties, met interval van 2 weken; elke reeks is 4 mg onderverdeeld in 8 injecties van 0,5 mg HGF-plasmide in 3 ml zoutoplossing, of vergelijkbaar placebo).

Inschatting van belasting en risico

Dit onderzoek bestaat uit het injecteren van DNA (HGF-plasmide) in de beenspieren, zodat cellen in het weefsel het eiwit hepatocytgroefactor gaan produceren en hopelijk nieuwe bloedvaten laten groeien uit bestaande bloedvaten. Hoewel er momenteel geen bewijs is om aan te nemen dat DNA-overdracht naar de spieren op deze manier schadelijk is, bestaat de kans dat er zich abnormaal gedrag voordoet in de normale cellen die dit DNA opnemen. Omdat dit een nieuw en experimenteel middel is, is echter niet bekend of cellen na een lange tijdsperiode abnormaal kunnen worden en langetermijnonderzoeken bij de mens hebben niet plaatsgevonden. Dit onderzoek zal helpen door de veiligheid te beoordelen van deelnemers die HGF-plasmide ontvangen gedurende een periode van 3 jaar of langer.

Er is een kans dat de hepatocytgroeifactor die het lichaam produceert op basis van de injecties met HFG-plasmide de groei van een bestaande tumor doet toenemen.

De kans bestaat dat HGF-plasmide reeds slecht gezichtsvermogen verslechtert door de abnormale groei van de bloedvaten in het netvlies. In kleinere onderzoeken kon tot dusver geen achteruitgang van de bloedvattoename in het netvlies worden vastgesteld.

Eerdere onderzoeken met andere typen middelen voor genoverdracht hebben de mogelijkheid gesuggereerd van permanente genetische veranderingen in sperma (mannen) of eicellen (vrouwen). Deze veranderingen kunnen ofwel geen effect hebben ofwel uiteindelijk afwijkingen veroorzaken. Sommige van deze veranderingen kunnen leiden tot miskramen of afwijkingen in toekomstige generaties. De grootte van de kans op zulke resultaten is op dit moment onbekend. Hoewel deze effecten niet werden vastgesteld in onderzoeken van HGF-plasmide bij dieren, en het niet gaat om een te verwachten bijwerking omdat HGF-plasmide geen permanent deel wordt van uw genetisch materiaal, is er nog geen sluitende informatie uit onderzoeken bij dieren en mensen beschikbaar over zulke effecten.

Het is niet bekend of HGF-plasmide schade toebrengt aan zwangere vrouwen, foetussen en pasgeborenen, en of het een invloed kan hebben op de voortplantingscapaciteit van sperma (mannen) of eicellen (vrouwen). Wegens het onzekere risico op de overdracht van HGF-plasmide via intiem contact, moeten vruchtbare mannelijke deelnemers akkoord gaan met het gebruik van een aanvaarde en doeltreffende (barrière)-anticonceptiemethode, vanaf de eerste dosis van het onderzoeksmiddel en tot 12 weken na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel. Vruchtbare vrouwen mogen niet worden ingeschreven als deelnemer aan dit onderzoek.

Onderzoeken bij patiënten met kritieke ischemie van de ledematen hebben een kortstondig, mild tot matig ongemak aangetoond op de injectieplaats. Ongemak ter hoogte van de injectieplaats betrof tijdelijke pijn, blauwe plekken en zwelling in het gebied van de injecties. De meeste bijwerkingen die werden gemeld in onderzoeken bij de mens waren het gevolg van verergerende symptomen van kritieke ischemie van de ledematen of het gevolg van andere ziekten die overwegend voorkomen bij oudere patiënten (zoals beroerten, hartaanvallen, chronische bronchitis of longontsteking). Er zijn geen specifieke laboratoriumtestafwijkingen door HGF-plasmide gemeld.

Contactpersonen

Publiek

AnGes Inc.

Motor City Drive, Suite 430 10411
Bethesda MD 20817
US

Wetenschappelijk

AnGes Inc.

Motor City Drive, Suite 430 10411
Bethesda MD 20817
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)

1. Deelnemers met CLI (ernstige Rutherford 4 en Rutherford 5) en:
 - * Geen optie voor revascularisatie door endovasculaire ingreep of bypassoperatie OF
 - * Zwakke optie (hoog risico) voor revascularisatie door chirurgie en geen optie voor een endovasculaire interventie (zie sectie 3.1 Onderzoekspopulatie voor een volledige definitie van de geschikte inclusies).
2. Mannelijke en vrouwelijke deelnemers van 40-90 jaar die een formulier voor geïnformeerde toestemming hebben ondertekend, ofwel zelf, ofwel via een wettelijke vertegenwoordiger.
3. Deelnemers nemen momenteel een statine en een trombocytenaggregatieremmer (bijv. clopidogrel, ticlopidine, aspirine etc.) 2 weken of langer voorafgaand aan dag 0 als onderdeel van hun standaardzorg, tenzij gecontra-indiceerd. Bij deelnemers voor wie deze middelen

7 - EEN FASE-3 DUBBELBLIND, GERANDOMISEERD, PLACEBOGECONTROLEERD ONDERZOEK TER EVALU ...

5-05-2025

gecontra-indiceerd zijn, zal de reden voor de contra-indicatie vermeld staan op hun CRF (case report form).

4. Vrouwelijke deelnemers mogen niet vruchtbaar zijn, bijv. postmenopauzaal of chirurgisch gesteriliseerd.

5. Als een mannelijke deelnemer zich kan voortplanten, moet hij akkoord gaan om een aanvaarde en doeltreffende vorm van anticonceptie (barrièremethode) te gebruiken, vanaf de eerste dosis van het onderzoeksproduct tot 12 weken na de laatste dosis van het onderzoeksproduct. Dit is van toepassing op beide behandelingskuren.

6. Deelnemers met een medische voorgeschiedenis van myocardinfarct en/of een beroerte moeten een adequate beheersing van de risicofactoren hebben om een tweede voorval te voorkomen.

7. Deelnemers moeten het vermogen bezitten de vereisten van het protocol te kunnen begrijpen en akkoord gaan om terug te keren voor de benodigde onderzoeksbezoeken, evaluaties en follow-up.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Deelnemers wier CLI-status instabiel is (spontane opmerkelijke verbetering of opmerkelijke verslechtering tijdens de screeningsperiode) of met uitgebreide weefselnecrose die waarschijnlijk niet zal kunnen profiteren van medicatie, of die deelnemers met zwakke optie die een onmiddellijke chirurgische revascularisatie vereisen. De stabiliteit van de CLI-status zal door de hoofdonderzoeker worden bevestigd vóór de randomisatie en retrospectief worden gecontroleerd door de adjudicatiecommissie.

2. Deelnemers die een majeure amputatie vereisen (amputatie bij of boven de enkel) binnen 4 weken voor dag 0 ($\pm$ 4 weken voor dag 0).

3. Deelnemers met zweren die pezen, osteomyelitis of ongecontroleerde infectie blootleggen, of met de grootste zweer groter dan 20 cm² in oppervlakte (>10 cm² indien op de hiel).

4. Deelnemers met puur neuropathische of met veneuze zweren.

5. Deelnemers in Rutherford klasse 6.

6. Deelnemers die chirurgische revascularisatie of angioplastiek hebben gehad in de afgelopen 3 maanden, tenzij de procedure is mislukt zoals vastgesteld op basis van de anatomie of de hemodynamische metingen.

7. Deelnemers gediagnosticeerd met de ziekte van Buerger (trombo-angiitis obliterans).

8. Deelnemers die momenteel worden behandeld met immunosuppressieve therapie, chemo- of bestralingstherapie.

9. Bewijs of voorgeschiedenis van een kwaadaardig neoplasme (klinisch, laboratorium of beeldvorming) behalve een succesvol weggesneden basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom, of succesvol weggesneden vroeg melanoom van de huid. Deelnemers met succesvolle tumorresectie of radio-chemotherapie van borstkanker meer dan 10 jaar voor de inclusie in het onderzoek en zonder recidief, mogen in het onderzoek worden toegelaten. Deelnemers met succesvolle tumorresectie of radio-chemotherapie van alle andere tumortypen die langer dan 5 jaar voor de opname in het onderzoek in remissie zijn en zonder recidief, mogen in het onderzoek worden toegelaten. Een dermatologisch onderzoek zal elke huidkanker hebben uitgesloten.

10. Deelnemers die lijden aan proliferatieve retinopathie of matige of ernstige niet-proliferatieve retinopathie ongeacht de oorzaak (ETDRS-score > 35), klinisch significant macula-oedeem of eerdere panretinale fotocoagulatietherapie (resultaten van de Early Treatment Diabetic Retinopathy Study). Ophthalmology May 1991 Supplement 98: 823-833).
11. Vruchtbare vrouwen gedefinieerd als deelnemers die niet chirurgisch zijn gesteriliseerd of postmenopauzaal.
12. Deelnemers met ernstige nierziekte, gedefinieerd als significant verminderde nierfunctie zoals blijkt uit een geschatte creatinineklaring <30 ml/minuut (berekend met behulp van de Cockcroft-Gault-formule), of onder chronische hemodialysetherapie.
13. Elke comorbide aandoening die zou kunnen interfereren met de beoordeling van de veiligheids- of werkzaamheidseindpunten, acute cardiovasculaire events (d.w.z. CVA, MI, etc.) binnen 3 maanden van de behandeling, of elke ziekte die volgens de onderzoeker zou kunnen resulteren in een mortaliteit van de deelnemer in minder dan 3 maanden.
14. Deelnemers met bekende leveraandoening (bijv. hepatitis B of C of levercirrose).
15. Een deelnemer met HIV, AIDS, een ernstige ongecontroleerde inflammatoire ziekte of ernstige ongecontroleerde auto-immuunziekte (bijv. colitis ulcerosa, ziekte van Crohn, etc.).
16. Deelnemers met een significante psychiatrische stoornis of verstandelijke beperking die zou kunnen interfereren met het vermogen van de deelnemers om geïnformeerde toestemming te geven of om te voldoen aan de onderzoeksprocedures.
17. Deelnemers met een actuele, niet gecorrigeerde voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik.
18. Deelnemers met diabetes met een niet gecorrigeerde HbA1c > 9,0% tijdens de screeningsperiode.
19. Deelnemers die rhPDGF (bijv. becaplermine) of andere groeifactoren lokaal toegediend hebben gekregen binnen één maand voor de randomisatie.
20. Deelnemers die een ander experimenteel geneesmiddel hebben ontvangen binnen de 30 dagen vóór randomisatie of die een eerdere gentransfertherapie hebben ondergaan binnen 3 jaar vóór opname in het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Zal niet starten
Aantal proefpersonen: 20
Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-11-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-05-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-07-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-08-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-10-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-01-2016
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2014-001129-34-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02144610
CCMO	NL50047.000.14