

De werkzaamheid en veiligheid van intra-arteriële toediening van REX-001 voor de behandeling van ischemische zweren bij patiënten met chronische ledemaatbedreigende ischemie Rutherford Categorie 5 en diabetes mellitus: een placebo-gecontroleerd, dubbelblind, adaptief registratieonderzoek met parallelle groepen.

Gepubliceerd: 09-01-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Bevestigen van de werkzaamheid en veiligheid van eenmalige intra-arteriële toediening van REX-001 voor de behandeling van ischemische ulcera bij proefpersonen met CLTI Rutherford-categorie 5 en DM.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55357

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

REX-001-005 Rutherford Categorie 5

Aandoening

- Vaataandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

perifere vaatziekte; rustpijn in benen en voeten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Ixaka Limited

Overige ondersteuning: Ixaka Limited

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chronische ledemaatbedreigende ischemie (CLTI), REX-001

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair werkzaamheidseindpunt

Verandering in Rutherford-classificatie van CLTI-categorie 5 naar categorie 4

of lager 12 maanden na toediening van REX-001 of een placebo. Succes wordt

gedefinieerd als volledige genezing van alle ischemische ulcera op het

betreffende been.

Secundaire uitkomstmaten

De volgende secundaire eindpunten 12 maanden na toediening van REX-001 of

placebo zijn gedefinieerd:

- Verandering in Rutherford-classificatie van CLTI-categorie 5 naar categorie 3

of lager.

- Verandering in TcpO₂ van baseline naar bezoek 9 (12 maanden)

- Gedeeltelijke genezing van ischemische ulcera ($\geq 50\%$ afname in grootte

vergeleken met de ulcusgrootte bij baseline).

- Amputatievrije overleving (amputation free survival, AFS)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

CLTI ook wel aangeduid als ledematenbedreiging, is een vergevorderd stadium van perifeer vaatlijden. Het omvat ischemische rustpijn, arteriële insufficiëntie, ulcera en gangreen. De laatste twee voorwaarden worden gezamenlijk aangeduid als weefselverlies, wat de ontwikkeling van de schade aan de oppervlakte van het ledematenweefsel weergeeft en het gevolg is van het meest ernstige stadium van ischemie.

De term CLTI werd bedacht om patiënten met een hoog risico voor grote amputatie te identificeren, maar de toenemende prevalentie van diabetes mellitus heeft geleid tot een bredere opvatting van ledematenbedreiging die het amputatierisico geassocieerd met ernstige geïnfecteerde en niet-genezende wonden, omvat.

De primaire doelstelling van het onderzoek is om, via de verandering in Rutherford-classificatie 12 maanden na toediening, aan te tonen dat behandeling met REX-001 superieur is aan behandeling met placebo.

Doel van het onderzoek

Bevestigen van de werkzaamheid en veiligheid van eenmalige intra-arteriële toediening van REX-001 voor de behandeling van ischemische ulcera bij proefpersonen met CLTI Rutherford-categorie 5 en DM.

Onderzoeksopzet

Het betreft een centraal, placebogecontroleerd, dubbelblind, adaptief onderzoek met parallelle groepen dat wordt uitgevoerd bij proefpersonen met CLTI Rutherford-categorie 5 en DM. Er zal minimalisatie worden gebruikt om aan geschikte patiënten in een verhouding van 2:1 eenmalige intra-arteriële toediening van REX-001 of een overeenkomende placebo in het betreffende ledemaat toe te wijzen.

Proefpersonen in het onderzoek zullen worden beoordeeld bij het screeningsbezoek, het BM-afnamebezoek, het baselinebezoek en 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18 en 24 maanden na toediening van REX-001 of placebo. Het primaire eindpunt

voor dit onderzoek zal na 12 maanden worden beoordeeld.

Onderzoeksproduct en/of interventie

REX-001 is een autologe celsuspensie voor infusie die wordt toegediend via een intra-arteriële katheter. De proefpersoon zal één batch REX-001 krijgen toegediend, met een streefdosis van 1×10^9 WBC's (bereik: 5×10^8 tot 1×10^9 autologe WBC's) in een volume van 20 ml. Voor de controlegroep zal placebo worden bereid. De placebo zal qua kleur en volume overeenkomen en de samenstelling is getest om afwezigheid van aanwijsbare WBC niveaus te bevestigen. Arteriën van het doelledemaat worden selectief gecannuleerd via een transfemorale methode met een via een draad geleide katheterballon die gepositioneerd wordt in de doelarterie van het index been (in het algemeen de popliteale arterie). Op dit punt zal de ballon worden opgeblazen om de doorbloeding te blokkeren en zal via infusie langzaam REX-001 of placebo worden toegediend. Na toediening zal men de ballon laten leeglopen en zal de antegrade doorbloeding worden hersteld. Alle proefpersonen zullen een beenmerg (BM) afname ondergaan (bezoek 2). Onder algehele of lokale anesthesie en sedatie wordt ongeveer 250 ml BM geoogst uit de bekkenkam. Alle proefpersonen in het onderzoek krijgen REX-001 of placebo toegediend, tenzij de oogst van de BM-afname onvoldoende is (e.g. het niet mogelijk is om REX-001 te vervaardigen in de vereiste dosis tussen 5×10^8 - 1×10^9 WBC's of het eindproduct voldoet niet aan de vrijgavespecificaties). In deze situaties, zullen proefpersonen uit het onderzoek worden gehaald. Als REX-001 niet in de vereiste dosis kan worden vervaardigd, zal de sponsor met de onderzoeker bespreken of de proefpersoon met de lagere dosis kan worden behandeld (maar dan buiten het onderzoek). De aan de placebogroep toegewezen proefpersonen zal de mogelijkheid worden geboden om REX-001 toegediend te krijgen nadat voor alle proefpersonen het follow-upbezoek na 12 maanden heeft plaatsgevonden en als dit is goedgekeurd door de nationale bevoegde instanties. Als op dat moment het betreffende been niet langer behandeld kan worden dan kan de behandelend arts voorstellen om het andere been te behandelen. Voor deze proefpersonen zal REX-001 worden ingevroren en opgeslagen bij een externe faciliteit in Spanje of Duitsland afhankelijk waar het product geproduceerd is.

Inschatting van belasting en risico

Tijdens de deelname van de patiënten zullen diverse onderzoeken en testen worden uitgevoerd. Veel van deze testen (die met belasting en risico's gepaard gaan) worden uitgevoerd om de gezondheid en het welzijn van de patiënten te monitoren en om de veiligheid en werkzaamheid van REX-001 te evalueren.

Lichamelijk onderzoek: Sommige onderzoeken/testen kunnen de patiënt een ongemakkelijk gevoel geven.

Vitale functies, bloeddruk en hartfrequenties worden gemeten.

Bloedafnames: bij patiënten zal op meerdere tijdstippen tijdens het onderzoek bloed worden afgenomen. Er kan wat pijn of een blauwe plek ontstaan op de plaats waar de patiënten worden geprikt.

Zwangerschap: In het geval dat patiënten tijdens het onderzoek zwanger worden, zal de sponsor worden geïnformeerd over de zwangerschap en de uitkomst van de bevalling en de gezondheid van de pasgeborene. Het is niet bekend of REX-001 schade bij ongeboren kinderen veroorzaakt. Daarom mogen vrouwelijke patiënten die aan het onderzoek deelnemen niet zwanger zijn en geen borstvoeding geven. Het is belangrijk voor patiënten om te begrijpen dat tijdens deelname aan dit onderzoek anticonceptie moet worden gebruikt.

Vragenlijst: sommige vragen kunnen als te persoonlijk worden ervaren of de patiënt een ongemakkelijk gevoel geven.

Algemene risico's in verband met deelname. Er bestaat een zeer kleine kans op allergische reacties. Dit soort reacties kunnen kort na toediening van de medicatie beginnen en kunnen optreden in de vorm van jeuk en roodheid of ademhalingsproblemen en kunnen in sommige gevallen ernstig zijn.

Angiografie: patiënten zullen worden blootgesteld aan een kleine hoeveelheid straling om de slagaders in hun been in beeld te brengen.

Er zal een 6-minutenwandelttest worden uitgevoerd om te beoordelen hoe ver de proefpersoon kan lopen en op welk moment hij of zij pijn in de benen begint te krijgen.

Het meten van zuurstofconcentratie van het weefsel onder de huid op de benen van de proefpersoon en het aantal en de grootte van de ulcera van de proefpersoon kunnen de patiënt een ongemakkelijk gevoel geven.

Beenmerg wordt afgenomen in het ziekenhuis, waardoor de proefpersoon in het ziekenhuis moet overnachten

Contactpersonen

Publiek

Ixaka Limited

Pont Street 45
London SW1X 0BD
GB

Wetenschappelijk

Ixaka Limited

Pont Street 45
London SW1X 0BD
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)

1. Leeftijd ≥ 18 tot ≤ 85 jaar.
2. Diagnose van DM type I of II (meer dan één jaar geleden gesteld).
3. Geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c) $< 9\%$.
4. Patiënten met slechte of geen (chirurgische of endovasculaire) revascularisatie-optie, geclassificeerd als CLTI Rutherford-categorie 5. De bloedcirculatie in deze patiënten moet aangetast zijn bij screening, kan worden gedefinieerd als:

- Systolische enkeldruk < 70 mmHg, of
- Systolische teendruk < 50 mmHg, of
- TcpO2 < 30 mmHg (liggend).

Patiënten met niet-samendrukbare bloedvaten moeten zich kwalificeren op basis van teendruk of tcpO2.

Slechte of geen revascularisatie-optie houdt in dat, naar de mening van de onderzoeker, revascularisatie met behulp van chirurgische of endovasculaire methodes niet mogelijk is vanwege ongeschikte anatomie van bestaande bloedvaten, bestaande comorbiditeit en/of eerder mislukte chirurgische of endovasculaire revascularisatie.

***BELANGRIJK:** alle drie de metingen moeten worden uitgevoerd en slechts één kan worden gebruikt om aan deze criteria te voldoen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Gevorderde CLTI gedefinieerd als aanwezigheid van belangrijk weefselverlies (i.e significant(e) ulceratie en/of gangreen) proximaal ten opzichte van de metatarsale koppen (CLTI Rutherford-categorie 6). Significant(e) ulceratie/gangreen is elke ulceratie die zich uitstrekt voorbij de subcutane weefsellaag of elk(e) gangreen of weefselnecrose proximaal ten opzichte van de metatarsale koppen.
2. CLTI-Rutherford-categorie 4.
3. Ongecontroleerde of onbehandelde proliferatieve retinopathie.
4. Mislukte chirurgische of endovasculaire revascularisatie van het betreffende been binnen 10 dagen voor screening.
5. Patiënten bij wie arteriële insufficiëntie in de onderste extremiteit het gevolg is van acute ledemaatisme of een immunologische of inflammatoire of niet-atherosclerotische aandoening (bijv. thromboangiitis obliterans (ziekte van Buerger), of systemische sclerose (zowel beperkte als diffuse vormen).
6. Klinische aanwijzingen voor invasieve infectie van het betreffende been gedefinieerd als belangrijk weefselverlies bij de middenvoet of hiel met betrokkenheid van pees en/of bot, en/of wanneer volgens de onderzoeker intraveneuze antibiotica nodig zijn om de infectie te behandelen.
7. Aanwezigheid bij screening van alleen neuropathische ulcera op het betreffende been.
8. Amputatie bij of boven de talus van het betreffende been.
9. Geplande majeure amputatie binnen de eerste maand na randomisatie.
10. Patiënten die mogelijk niet gezond genoeg zijn om met succes aan alle protocolvoorschriften inclusief BM-afname te voldoen, van wie niet wordt verwacht dat ze langer dan 12 maanden zullen blijven leven of bij wie resultaten mogelijks bijzonder moeilijk te beoordelen zijn (zoals beoordeeld door de onderzoeker).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind

Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-10-2019
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen autoloog

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2022
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2016-003980-21-NL

NCT03174522

NL60060.000.16