

Een verlengingsprotocol voor deelnemers aan een door Genzyme gesponsord prospectief, gerandomiseerd, open-label, multicentrisch onderzoek met parallelle groepen naar Matrix-geïnduceerde implantatie van autologe chondrocyten (MACI®-implantaat) ter behandeling van symptomatische articulaire kraakbeendefecten in de femorale condylus, met inbegrip van de trochlea.

Gepubliceerd: 20-09-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

De doelstelling van de studie is het onderzoeken van de werkzaamheid en veiligheid van Matrix-geïnduceerde implantatie van autologe chondrocyten (MACI®-implantaat) over een periode van vijf jaar, in vergelijking met arthroscopische microfracturing,...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36244

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MACI00809

Aandoening

- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

knieblessure, kraakbeen aandoening knie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Genzyme

Overige ondersteuning: Genzyme Europe BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Kraakbeendefect., MACI implantatie, Microfracturing, Verlenging

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering in week 156 van de Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) pijn- en functiescores (recreatie- en sportactiviteiten) van de patiënt ten opzichte van de MACI00206-basislijn.

Secundaire uitkomstmaten

* Verandering in week 24, 36, 52, 78, 104, 208 en 260 van de KOOS-pijn- en functiescores (recreatie- en sportactiviteiten) van de patiënt ten opzichte van de MACI00206-basislijn.

* Magnetic resonance imaging (MRI) (magnetisch resonantie)-onderzoek naar parameters van structureel herstel in week 52, 104, 156 en 260 waarbij inbegrepen:

o Mate van opvulling op basis van de dikte van het reparatieweefsel,

gebrekkige opvulling moet bij MRI als de hoofdindicator van de reactie op de behandeling worden gezien

o Mate van integratie van het reparatieweefsel met het aangrenzende eigen kraakbeen

o Signalering van de dichtheid van het reparatieweefsel in verhouding tot het aangrenzende eigen kraakbeen

* Mate van respons op basis van de pijn- en functiescores (sport en recreatieve activiteiten) van de Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS): het aantal patiënten met verbetering van ten minste 10 punten wat betreft de pijn- en functiescores (recreatie- en sportactiviteiten) van de Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) ten opzichte van de MACI00206-basislijn in de weken 24, 36, 52, 78, 104, 156, 208 en 260.

* Percentage niet aangeslagen behandelingen: het aantal patiënten in elke behandelingsgroep bij wie de behandeling in week 24, 36, 52, 78, 104, 156, 208 en 260 niet is aangeslagen.

* Gemiddelde tijd tot mislukken van de behandeling: de tijd tot het mislukken van de behandeling wordt gebaseerd op de datum waarop de arts besluit dat een nieuwe chirurgische behandeling van de oorspronkelijke index laesie noodzakelijk is ten opzichte van de datum van het oorspronkelijk chirurgisch onderzoek (te weten, arthroscopie voor microfracturen en arthrotomie voor MACI-implantering). Het mislukken van een behandeling wordt alleen bepaald ten

opzichte van de oorspronkelijke behandelde defecten.

* Verandering ten opzichte van de MACI00206-basislijn in de 3 subschalen van de KOOS vragenlijst in week 24, 36, 52, 78, 104, 156, 208 en 260.

* Verandering ten opzichte van de MACI00206-basislijn in de evaluatie door de patiënt van de algehele toestand van de knie aan de hand van het Modified Cincinnati Knee Rating System in week 52, 104, 156, 208 en 260.

* Verandering ten opzichte van de MACI00206-basislijn in de evaluatie door de patiënt van de algehele toestand van de knie aan de hand van het International Knee Documentation Committee (IKDC) Subjective Knee Evaluation Form in week 52, 104, 156, 208 en 260.

* Verandering ten opzichte van de MACI00206-basislijn in de 12-Item Short-Form Health Survey (SF-12) Acute Version 2.0 in de 8 subschalen en de lichamelijke en psychische samenvattende componenten in week 52, 104, 156, 208 en 260.

* Verandering ten opzichte van de MACI00206-basislijn in de 5 dimensies (EQ-5D) van European Quality of Life (EuroQOL) met betrekking tot de gezondheidstoestand in week 52, 104, 156, 208 en 260.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een articulair kraakbeen defect is schade aan het kraakbeen in een gewricht, veroorzaakt door een acute beschadiging, progressieve degeneratie of een kraakbeen ziekte. Dit kan voorkomen in een breed scala aan hevigheid: variërend van kleine acute beschadigingen die niet direct symptomatisch zijn, tot grotere meer chronische beschadigingen die wel symptomatisch zijn en uit zichzelf niet goed helen.

Huidige behandelingsstrategieën zijn afgestemd op factoren als demografie en voorgeschiedenis van de patiënt, karakteristieken van de defecten en algemene gewrichtskarakteristieken. Deze behandelingen bestaan uit beenmerg stimulatie technieken (MST*s) zoals boren, afschaven en microfracture waarbij een gat in het onderliggende bot wordt geboord om bloeden vanuit het beenmerg in het defect te stimuleren. De meest gebruikte techniek is microfracture, die de voorkeur verdient omdat hij minder schade veroorzaakt en een meer precieze gecontroleerde botperforatie mogelijk maakt.

Autologe Chondrocyt Implantatie (ACI) is de basis voor MACI® Implant, het autologe gekweekte chondrocyten product van Genzyme. Voor deze procedure wordt een biopt genomen van het kraakbeen tijdens een chirurgische ingreep. Dit biopt wordt verstuurd naar een celverwerkingslocatie waar de kraakbeencellen geïsoleerd worden van het weefsel, en de mogelijkheid krijgen te vermeerderen gedurende een aantal weken. De vermeerderde cellen worden vervolgens op een varkens collageenmembraan geplaatst om verder te groeien tot het MACI Implant. Tijdens een vervolgooperatie wordt het implantaat in het defect geplaatst.

Genzyme onderzoek MACI00206 is een prospectief, gerandomiseerd, open-label, multicentrisch onderzoek met parallelle groepen naar MACI-implantatie versus arthroskopische microfracturing ter behandeling van symptomatische articulaire kraakbeendefecten in de femorale condylus, met inbegrip van de trochlea. De MACI00206 studie is opgezet om voort te bouwen op de klinische ervaring met MACI implantatie als behandeling van zogenaamde *full-thickness* gewrichtskraakbeen letsels vergeleken met microfracturing. Daarnaast wordt bij de studie het structurele kraakbeen herstel na MACI-implantatie en microfracturing vastgesteld door middel van histologische evaluatie en een MRI scan en houdt een effectiviteits- en veiligheidsevaluatie in van 2 jaar na de behandeling.

Het Comité voor geavanceerde therapieën (CAT) van het Europees geneesmiddelenbureau (European Medicines Agency, EMA) heeft onlangs een reflectie artikel gepubliceerd van in-vitro gecultiveerde chondrocyten die producten bevatten voor herstel van het kraakbeen in de knie. In dit document wordt aangeraden een nacontroleperiode van 3 jaar toe te passen voor de klinische effectiviteit.

Deze vervolgstudie is opgezet om de 5-jaars effectiviteit en veiligheid van de MACI-implantatie, vergeleken met arthroskopische microfracturing, van patiënten die een studiebehandeling hebben ondergaan in de MACI00206 te onderzoeken.

Doel van het onderzoek

De doelstelling van de studie is het onderzoeken van de werkzaamheid en veiligheid van Matrix-geïnduceerde implantatie van autologe chondrocyten (MACI®-implantaat) over een periode van vijf jaar, in vergelijking met arthroskopische microfracturing, bij patiënten die een onderzoeksbehandeling hebben ondergaan in het kader van het door Genzyme gesponsorde onderzoek MACI00206 ter behandeling van symptomatische articulaire kraakbeendefecten van de femorale condylus, met inbegrip van de trochlea.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, multicentrisch, 3-jarig vervolgonderzoek voor patiënten die een behandeling (MACI-implantaat of microfracturing) hebben ondergaan in het onderzoek MACI00206.

Patiënten krijgen tot aan het einde van de bezoekerperiode van het laatste bezoek van dit verlengingsonderzoek (week 260 + 6 weken) de tijd om toestemming te verlenen voor dit verlengingsonderzoek; Er is een schriftelijk geïnformeerde toestemming vereist voorafgaand aan de aanmelding voor het onderzoek.

De beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid zal worden uitgevoerd tijdens geplande bezoeken 3, 4 en 5 jaar na de behandeling in MACI00206 (dat wil zeggen, in week 156, week 208 en week 260 na arthrotomie voor patiënten die zijn behandeld met een MACI-implantaat, of week 156, week 208 en week 260 na arthroskopie voor patiënten die zijn behandeld met microfracturing). De MACI00206-gegevens van de patiënten worden tijdens dit verlengingsonderzoek gebruikt voor statistische analyse (bijvoorbeeld voor analyse van behandelingen die niet zijn aangeslagen).

Voor patiënten waarvan de deelname aan het onderzoek MACI00206 is beëindigd voorafgaand aan de geplande afspraak voor week 104 en die deelnemen aan het onderzoek MACI00809, vindt de resterende geplande evaluatie (van het onderzoek MACI00206) plaats in het onderzoek MACI00809, naast de evaluaties voor de weken 156, 208 en 260. Gegevens voor afspraken waarvoor de afspraakperiode is verstreken, worden niet verzameld en worden als ontbrekend beschouwd.

Voor elke patiënt die een nieuwe chirurgische behandeling van de behandelde defecten nodig heeft en die voldoet aan andere specifieke criteria die gerelateerd zijn aan wijzigingen in de toestand van het behandelde kniegewricht, wordt de behandeling als mislukt beschouwd. In dat geval kan de patiënt worden gevraagd langs te komen voor een ongepland bezoek ter evaluatie van het mislukken van de behandeling. Patiënten waarvoor de behandeling is mislukt, kunnen, naar het oordeel van de onderzoeker, een alternatieve behandeling krijgen. Dit kan een MACI-implantaat inhouden. Daarnaast geldt dat patiënten die niet aan de specifieke criteria voor een mislukte behandeling voldoen, zoals gedefinieerd in dit protocol, maar die naar het oordeel van de onderzoeker en de evaluatiecommissie voor mislukte behandelingen, een nieuwe behandeling nodig hebben, een nieuwe behandeling kunnen krijgen waarbij een

MACI-implantaat mogelijk is. Alle patiënten die een nieuwe behandeling nodig hebben met een MACI-implantaat, ontvangen MACI als onderzoeksproduct voor noodbehandeling. Patiënten waarvoor is vastgesteld dat de behandeling is mislukt, worden niet uit dit vervolgonderzoek teruggetrokken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden gevraagd om vragenlijsten in te vullen tijdens geplande bezoeken 3, 4 en 5 jaar na de behandeling in MACI00206 (dat wil zeggen, in week 156, week 208 en week 260 na arthrotomie voor patiënten die zijn behandeld met een MACI-implantaat, of week 156, week 208 en week 260 na arthroscopie voor patiënten die zijn behandeld met microfracturing). Daarnaast zal een magnetisch resonantie-onderzoek (Magnetic resonance imaging (MRI)) naar parameters van structureel herstel worden gedaan in week 156 en 260 na de behandeling in MACI00206. Voor patiënten waarvan de deelname aan het onderzoek MACI00206 is beëindigd voorafgaand aan de geplande afspraak voor week 104 en die deelnemen aan het onderzoek MACI00809, vindt de resterende geplande evaluatie (van het onderzoek MACI00206) plaats in het onderzoek MACI00809, naast de evaluaties voor de weken 156, 208 en 260. Voor patiënten waarvoor de behandeling is mislukt kan de patient worden gevraagd langs te komen voor een ongepland bezoek ter evaluatie van het mislukken van de behandeling.

Inschatting van belasting en risico

Hoewel de patiënt verder geen behandeling ondergaat als onderdeel van dit onderzoek, kan de patiënt opnieuw worden behandeld als dat nodig mocht zijn. De onderzoeker zal de vooruitgang bepalen met behulp van passende onderzoeken en de mogelijkheden van een nieuwe behandeling met de patiënt bespreken. Deze bestaan onder andere (maar niet alleen) uit een MACI-implantatie of een microfracturing.

Er kunnen echter andere bijwerkingen of ongemakken zijn die nog onbekend zijn.

Risico*s met betrekking tot de nieuwe behandeling met een MACI-implantaat: Als de patient opnieuw behandeld wordt met een MACI-implantatie, wordt het kraakbeendefect behandeld met een chirurgisch implantatie bestaande uit eigen levende kraakbeencellen (verkregen tijdens de MACI00206 studie) op een membraan van collageen. Net als bij ieder chirurgisch implantatie zijn er risico's op infectie, kans op falen van de fixatie van het implantaat en/of de kans dat de symptomen niet verbeteren. In eerdere klinische onderzoeken met MACI-implantaten werden erg weinig reacties gezien die veroorzaakt werden door het MACI-implantatie. Deze reacties waren onder andere overgroeiing van het geïmplanteerde kraakbeenweefsel of het membraan liet los van de plaats van het defect (geheel of gedeeltelijk, wat mogelijk kan leiden tot losse onderdelen in het gewricht).

Voortplantingsrisico*s: wanneer een vrouwelijke patiënt of een patiënt die een partner heeft die zwanger wordt, wordt sterk aangeraden dit meteen aan de

onderzoeksarts door te geven. Met toestemming van de patiënt of de vrouwelijke partner, kan vervolginformatie met betrekking tot de zwangerschap en de resultaten worden verkregen van en gedeeld worden met Genzyme.

Risico's met betrekking tot de magnetische resonantiebeeldvorming (MRI-scan): De patiënt kan wat ongemak ondervinden aangezien het bed waarop hij ligt in een soort grote buis wordt geschoven. De patiënt kan wel steeds gewoon met de medewerkers praten. De magneet in de machine kan tamelijk veel lawaai maken terwijl er gedurende 45 tot 60 minuten foto's worden gemaakt. Aan een MRI-scan zijn nagenoeg geen risico's verbonden. Patiënten worden gevraagd aan hun studiearts door te geven of zij een implantaat in het lichaam hebben zoals een pacemaker, metalen pinnen of een pompje voor de toediening van medicijnen, want in dat geval moet eerst worden vastgesteld of het veilig voor de patiënt is om een MRI-scan te ondergaan.

Voordelen: er zijn mogelijk geen rechtstreekse medische voordelen. Wij hopen echter dat de informatie die uit dit onderzoek naar voren komt profijt zal opleveren voor andere patiënten met gewrichtskraakbeendefecten in de toekomst.

Contactpersonen

Publiek

Genzyme

Gooimeer 10
1411 DD Naarden
NL

Wetenschappelijk

Genzyme

Gooimeer 10
1411 DD Naarden
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. De patiënt heeft de onderzoeksbehandeling (MACI-implantaat of microfracturing) in het onderzoek MACI00206 ondergaan.
2. De patiënt heeft schriftelijk toestemming verleend.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Niet van toepassing voor deze studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 01-06-2011
Aantal proefpersonen: 58
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-09-2010
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-03-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-05-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-05-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-08-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-08-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum:	22-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2015
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	EUCTR2009-016970-33-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01251588
CCMO	NL32974.041.10