

Een klinisch onderzoek ter evaluatie van de veiligheid en effectiviteit van NOVOCART® 3D plus in vergelijking tot de microfractuurtechniek als behandeling van articulaire kraakbeenletsels van de knie

Gepubliceerd: 25-07-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primaire doelstelling Aantonen dat de effectieve werking van het NOVOCART® 3D plus-systeem voor autologe chondrocytentransplantatie een betere behandeling is bij articulaire kraakbeenletsels van de knie dan microfractuur door de superioriteit van de...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Pees-, ligament- en kraakbeenaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40824

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NOVOCART® 3D plus (N3D) Studie

Aandoening

- Pees-, ligament- en kraakbeenaandoeningen
- Bot en gewricht therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

kraakbeenletsel - kraakbeenbeschadiging

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: TETEC AG

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Articulare kraakbeenletsels, knie, microfractuurtechniek, NOVOCART® 3D plus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is het functionele resultaat bij de patiënt, zoals gemeten door de verandering in de score die wordt aangegeven in het 2000 JKDC-formulier voor subjectieve kniebeoordeling van de nulmeting tot aan de beoordeling in het kader van de follow-up na 36 maanden.

Secundaire uitkomstmaten

- * Verandering van de nulmeting tot aan het bezoek na 36 maanden in de onderzoeksresultaten voor knieletsel en artrose (KOOS).
- * In vivo-prestaties, gemeten aan de hand van de evaluatie van de scores van de magnetische resonantie-observatie van kraakbeenreparatieweefsel (MOCART) gedurende 36 maanden. Deze evaluaties worden uitgevoerd op een subset van patiënten (64 in elke groep), zoals beschreven in het aangehechte protocol voor radiologische studies.
- * Wijziging vanaf de nulmeting tot het bezoek bij 36 maanden in de objectieve artsscore IKDC.
- * Wijziging vanaf de nulmeting tot het bezoek bij 36 maanden in de SF-36 om

klinisch gebruik te meten en de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en kosteneffectiviteit samen te vatten.

* Wijziging vanaf de nulmeting tot het bezoek bij 24 maanden in de

bovengenoemde door de patiënt gerapporteerde resultaten.

* Chirurgietijd (tijd van incisie tot hechting).

* Lengte van de incisie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Articulaire kraakbeenletsels van de knie kunnen leiden tot premature slijtage van het gewricht en daaropvolgende artrose. Conservatieve behandelingen behandelen slechts de symptomen van de ziekte en resulteren niet in fundamentele genezing van de laesies. Indien symptomen (zoals pijn) problematischer worden, wordt meestal een operatie aangeraden. Er worden verschillende reparatieve chirurgische technieken gebruikt om chondraal letsel van het kniegewrichtskraakbeen te behandelen. Reparatieve technieken zijn onder andere de microfractuurtechniek, reconstructies met heteroloog transplantaat, osteochondrale autologe transplantaties (*OATS** of *Mosaicplasty**) en autologe chondrocytentransplantatie of -implementatie (*ACT* of *ACI*).

Beenmerg stimulerende procedures, zoals de microfractuurtechniek, resulteren voornamelijk in vervangend weefsel dat met betrekking tot biomechanische eigenschappen en visco-elastische kenmerken inferieur is aan het natuurlijke hyaliene kraakbeen. Osteochondrale transferprocedures zorgen ervoor dat hyalien kraakbeen naar de implantatieplaats wordt overgebracht, maar daarbij bestaat een risico op morbiditeit van de donorplaats waardoor deze procedures beperkt zijn tot kleine letsels. ACT is een behandeloptie die verschilt van andere reparatieve technieken, in de zin dat deze zorgt voor de vorming van hyalien-achtig reparatieweefsel. Recentelijk zijn de vijf-jaarsresultaten bekend gemaakt van een prospectief, gerandomiseerd onderzoek naar conventionele ACT met gebruik van chondrocyten versus microfractuurtechniek bij patiënten met klinische symptomen die niet langer dan drie jaar aanwezig waren. Klinisch gesproken bleek ACT significant betere resultaten op te leveren dan microfractuurtechniek, waarbij het verschil therapeutisch relevant was.

TETEC heeft NOVOCART® 3D plus Autologous Chondrocyte Transplantation System (systeem voor autologe chondrocytentransplantatie) ontwikkeld, een celsteiger-combinatieproduct samengesteld uit ex vivo vermeerderde autologe chondrocyten die op een bioresorbeerbare bifasische collageensteiger worden

geplant, die middels een minimaal invasieve ingreep wordt getransplanteerd. NOVOCART® 3D plus is ontwikkeld om de genezing met normaal vervangend kraakbeen te ondersteunen met het aanbrengen van chondrocyten in een stevige driedimensionale steiger, die middels een minimaal invasieve procedure worden getransplanteerd.

In Europa is een retrospectief onderzoek van NOVOCART® 3D plus uitgevoerd onder 422 patiënten. Het doel van het onderzoek bestond uit het verzamelen van informatie over negatieve bijwerkingen en over afwijkingen van de nullijn gemeten in pijn, functie en zwelling. Evaluatie van de resultaten van het retrospectieve onderzoek laat een acceptabel veiligheidsprofiel in combinatie met significante verbeteringen in pijn, functie en zwelling zien. Op basis van de positieve resultaten van dit retrospectieve onderzoek voert TETEC AG deze klinische studie uit.

Aanvullend klinisch bewijs van de effectiviteit van NOVOCART® 3D plus moet worden verkregen door middel van dit uitgebreide, lange-termijn, gerandomiseerde en gecontroleerde klinische onderzoek. De patiënten zullen gerandomiseerd aan één van beide onderzoeksarmen worden toegewezen, als bescherming tegen een potentiële selectiebias. De controletherapie, microfractuur, is een bewezen therapie die momenteel wordt beschouwd als de standaardbehandeling. Het ontwerp van de klinische studie vereist een tussentijdse analyse, zodat efficiënt gebruik van de data een eerdere conclusie van de studie mogelijk maakt zonder dat aan de wetenschappelijke standaarden wordt getornd, om de belasting voor de deelnemende patiënten en onderzoekers zo klein mogelijk te houden.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

Aantonen dat de effectieve werking van het NOVOCART® 3D plus-systeem voor autologe chondrocytentransplantatie een betere behandeling is bij articulaire kraakbeenletsels van de knie dan microfractuur door de superioriteit van de subjectieve

IKDC-scoreverbetering ten opzichte van de nulmeting tot de score die wordt gemeten tijdens de beoordelingsvisite bij 36 maanden.

Secundaire doelstellingen

- * Beoordelen van de evaluatie door een arts van de functionele effectiviteit van NOVOCART® 3D plus.
- * Beoordelen van de gezondheidsgerelateerde verbeterde kwaliteit van leven.
- * Beoordelen van de regeneratieve effecten op het kraakbeen (weefsel-structuur) van NOVOCART® 3D plus.
- * Beoordelen van de chirurgische parameters.

Veiligheidsdoelstelling

De veiligheidsdoelstelling van deze studie is het aantonen van de veiligheid van het NOVOCART® 3D plus-systeem voor autologe chondrocytentransplantatie wanneer dit volgens het beoogd gebruik wordt toegepast. De veiligheidsresultaten van NOVOCART® 3D plus worden niet afgezet tegen microfractuurtechniek vanwege het onderscheidende risicoprofiel en de

veiligheidsverwachtingen van NOVOCART® 3D plus.

Onderzoeksopzet

Dit is een verkennend, gerandomiseerd, gespreid uitgevoerd, ongemaskeerd klinisch onderzoek, dat ontworpen is om de superioriteit van NOVOCART® 3D plus aan te tonen ten opzichte van microfractuurtechniek voor de behandeling van articulaire kraakbeenletsels van de knie. De studie vereist een follow-up-periode van 36 maanden voor de hoofdfase om de primaire en secundaire doelstellingen te kunnen bereiken. Deelnemers aan dit onderzoek worden gedurende een follow-up-periode van vijf jaar (vanaf de operatie) gevolgd voor het verzamelen van lange-termijngegevens. De artroscopische microfractuurtechniek van Steadman wordt gebruikt in samenhang met een gedefinieerd revalidatieprogramma. De studie is sequentieel opgebouwd om NOVOCART® 3D plus te vergelijken met een microfractuurbehandeling bij patiënten. Het ontwerp van de studie maakt één vooraf geplande tussentijdse analyse mogelijk waarbij gebruik wordt gemaakt van de gegevens van de eerste 67% patiënten die de follow-up-periode van 36 maanden voltooien, om het primaire eindpunt te evalueren. Als het bewijsmateriaal significant blijkt te zijn ten opzichte van de O'Brien-Fleming-grens en in het voordeel van NOVOCART® 3D plus, wordt een vroegtijdig onderzoekssucces geclaimd. De studie zal worden voortgezet totdat het deelnameplafond is bereikt en alle deelnemende patiënten het onderzoek hebben afgerond. Een eindrapport inclusief alle deelnemende patiënten zal worden ingediend als update van het Europees openbaar beoordelingsrapport (EPAR) en voor de etikettering van het product.

Onderzoeksproduct en/of interventie

> TETEC AG NOVOCART® 3D plus-systeem voor autologe chondrocytentransplantatie. OF > microfractuurbehandeling volgens Steadman.

Inschatting van belasting en risico

Voordelen.

Op basis van de huidige kennis omtrent het werkingsmechanisme van de ATIMP en de veelbelovende resultaten van dierproeven en van menselijke therapeutische ervaring met het product NOVOCART® 3D plus en aanverwante therapeutische principes wordt verwacht dat de patiënten die aan dit klinisch onderzoek deelnemen zullen profiteren van de behandeling met de ATIMP. Tekenen en symptomen van de onderliggende aandoening zullen naar verwachting zodanig verbeteren dat orale pijnbehandeling kan worden verminderd of zelfs helemaal afgebouwd.

Wetenschappelijk voordeel.

Laboratoriumonderzoeken en eerdere studies bij mensen die gebruikmaken van een vergelijkbare aanpak bij traumatische aandoeningen van de knie, hebben al gesuggereerd dat de ATIMP de resultaten bij dergelijke patiënten significant kan verbeteren. Daarom zal het klinische onderzoek worden ingezet om de respons van patiënten die lijden aan met traumata geassocieerde veranderingen in de knie wetenschappelijk te evalueren. Als de resultaten positief zijn, zal verder onderzoek worden uitgevoerd om de indicatie uit te breiden tot alle patiënten met kraakbeenletsel dat met traumata geassocieerd wordt.

Vanwege de groeiende aantallen patiënten en het gebrek aan alternatieven om secundaire degeneratie te voorkomen bij patiënten die aan deze aandoening lijden, is het nodig om nieuwe, veelbelovende en gemakkelijk uit te voeren therapeutische alternatieven voor met trauma geassocieerd kraakbeenletsel te ontwikkelen en te evalueren.

Baten-/risicoafweging.

De momenteel bekende risico's van ongewenste bijwerkingen van de ATIMP, of degene die samenhangen met de medische procedures die tijdens het onderzoek worden gebruikt om de ATIMP aan te brengen, zijn erg klein wanneer de verwachte verbetering bij de individuele deelnemer of bij de totale groep patiënten die lijdt aan deze aandoening in ogenschouw worden genomen.

Contactpersonen

Publiek

TETEC AG

Aspenhastrasse 18
Reutlingen 72770
DE

Wetenschappelijk

TETEC AG

Aspenhastrasse 18
Reutlingen 72770
DE

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)

- * Tijdens de screening is de patiënt * 18 en * 65 jaar oud
- * De patiënt heeft een plaatselijk articulaire kraakbeenletsels aan de femurcondyl of de trochlea van de knie. 2 gelocaliseerde kraakbeenletsels worden geaccepteerd als de totale letselgrootte * 2 en * 6 cm² na debridement, als beide kraakbeendefecten zich bevinden op de femurcondyl en/of de trochlea, en als beide kraakbeenletsels moeten worden behandeld met NOVOCART® 3D plus of microfractuur.
- * De patiënt heeft een letselgrootte * 2 en * 6 cm² na debridement
- * De patiënt heeft een intact (< klasse 2 International Cartilage Repair Society [ICRS] classificatie) scharnierend gewrichtsooppervlak (geen elkaar rakende laesies).
- * De patiënt heeft een intacte meniscus (maximaal 1/2-resectie).
- * De patiënt heeft een stabiel kniegewricht of voldoende gereconstrueerde ligamenten. Indien dit niet het geval is, moet reparatie van de ligamenten binnen 6 weken van de geplande kraakbeenbehandeling worden uitgevoerd (ACT/microfractuur).
- * De patiënt kan het aangedane kniegewricht vrijelijk bewegen of heeft * 10° strek- en buigverlies.
- * De patiënt heeft een defect-klasse van III of IV volgens de ICRS-classificatie.
- * De patiënt heeft een maximale nulmetingscore van 60/100 op de subjectieve knie-evaluatie van de 2000 International Knee Documentation Committee (IKDC).
- * De patiënt is bereid tot en in staat om schriftelijke en geïnformeerde toestemming te geven voor deelname aan de studie en om te voldoen aan alle onderzoeksvereisten, met inbegrip van het bijwonen van alle follow-up bezoeken en evaluaties en het postoperatieve revalidatieregime.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Enkel preoperatieve exclusie criteria worden hieronder opgesomd. Voor e volledige lijst zie protocol

De patiënt is de onderzoeker of een subonderzoeker, onderzoeksassistent, farmacoloog,

studie-coördinator, overig staflid of een familielid van hen, die rechtstreeks betrokken zijn bij het uitvoeren van het protocol.

- * De patiënt is niet in staat om een MRI (magnetic resonance imaging) te ondergaan.
- * De patiënt heeft voorafgaande chirurgische behandeling van de betreffende knie ondergaan met gebruik van een mozaïekplastiek en/of microfractuurtechniek (let op: voorafgaande diagnostische arthroscopieën met wondtoilet en lavage zijn acceptabel). Reparaties van de voorste kruisband worden geaccepteerd, indien de betreffende knie stabiel is of indien een primaire ACL-reconstructie wordt uitgevoerd binnen 6 weken tot de geplande kraakbeenbehandeling (ACT/microfractuur).
- * De patiënt radiologisch zichtbaar leidt aan degeneratief gewrichtsletsel in de betreffende knie, als vastgesteld door Kellgren and Lawrence klasse > 2.
- * Patiënt lijdt aan chronische reumatoïde artritis en/of bacteriële artritis.
- * De patiënt heeft een gewrichtsruimtevernauwing > 1/3 in de betreffende knie, in vergelijking tot de andere knie of <3 mm gewrichtsruimte gemeten op röntgenbeeld.
- * De patiënt heeft een instabiel kniegewricht of onvoldoende gereconstrueerde ligamenten.

Als

reparatie van de ligamenten noodzakelijk is, dient de reparatie binnen 6 weken van de geplande kraakbeenbehandeling (ACT/microfractuurbehandeling) te worden uitgevoerd.

- * De patiënt heeft een malalignment (slechte sporing) (geen varus- of valgusstand) in de betreffende knie. Bij

verdenking moet de mechanische as radiografisch worden vastgesteld middels een complete beeldvorming van het been bij staan en in a.p.- of nog liever een p.a.-projectie. De Mikulicz-lijn mag niet meer dan 5 mm afwijken van de eminentia intercondylaris.

Indien uitlijnen noodzakelijk is, dient de operatie binnen 6 weken van de geplande kraakbeenbehandeling (ACT/microfractuurbehandeling) plaats te vinden.

- * De patiënt heeft eerdere chirurgische en klinisch relevante behandeling van de betreffende knie ondergaan.
- * De patiënt heeft een osteochondraal letsel.
- * De patiënt lijdt aan bilaterale pijn aan de onderste ledematen of lage rugpijn.
- * De patiënt heeft een bekende systemische bindweefselaandoening.
- * De medische voorgeschiedenis van de patiënt vermeldt diabetes.
- * De medische voorgeschiedenis van de patiënt vermeldt auto-immuunziekte.
- * De medische voorgeschiedenis van de patiënt vermeldt een immunosuppressieve aandoening of neemt immunosuppressieve medicatie.
- * De patiënt neemt systemische of intra-articulaire steroïden en/of heeft steroïden gebruikt binnen 30 dagen voorafgaand aan de geplande arthroscopie (weefsel-oogst/microfractuurbehandeling).
- * De medische voorgeschiedenis van de patiënt vermeldt HIV/AIDS.
- * De medische voorgeschiedenis van de patiënt vermeldt treponema pallidum (syfilis).
- * De patiënt heeft een actieve hepatitis B of C infectie met aangetoonde antigenen. Patiënten met een genezen hepatitis B of C infectie en/of bewezen antilichamen worden niet uitgesloten.
- * De patiënt heeft op de plaats van de operatie een actieve systemische of microbiële infectie, eczeem of inflammatoire huidverandering (met inbegrip van protozoönose: babesiose, trypanosomiase (bijv. de ziekte van Chagas), leishmania, persisterende bacteriële infecties, zoals brucellose, spotted fever en buiktyfus, overige rickettsiose, lepra, febris recurrens, ziekte van Whitmore of tularaemie).

- * De medische voorgeschiedenis van de patiënt vermeldt kanker.
- * De patiënt heeft een gekende allergy tegen één van de ingrediënten van IMP (NOVOCART® 3D plus). vb rundereiwit
- * De patiënt neemt indomethacine of andere NSAID's als acute medicatie tegen de pijn en/of anti-inflammatoire medicatie.
- * De medische voorgeschiedenis van de patiënt vermeldt osteoporose; hieronder vallen ook patiënten met primaire hyperparathyroïdie, hyperthyroïdie, chronische nierinsufficiëntie of patiënten met eerdere pathologische breuken onafhankelijk van het ontstaan ervan.
- * De patiënt heeft een degeneratieve spier- of neurologische aandoening die de evaluatie of resultaatmetingen zou belemmeren, met inbegrip van maar niet beperkt tot de ziekte van Parkinson, amyotropische laterale sclerose (ALS) of multiple sclerose (MS).
- * De patiënt heeft een body mass index (BMI) > 35 kg/m².
- * De patiënt is een vrouw die zwanger is, zoogt of het doel heeft binnen 24 maanden na de operatie zwanger te worden.
- * De patiënt neemt momenteel deel aan, of heeft deelgenomen aan een andere klinische studie binnen 3 maanden voorafgaande aan de screening.
- * De patiënt heeft een bekende actuele of recente geschiedenis van illegaal drugs- of alcoholmisbruik of een afhankelijkheid die wordt gedefinieerd als het doorgaand gebruik van alcohol of drugs ongeacht de ontwikkeling van sociale, juridische of gezondheidsproblemen.
- * De patiënt heeft een psychiatrische of cognitieve aandoening die, naar de overtuiging van de onderzoeker, het vermogen van de patiënt om te voldoen aan de onderzoeksvereisten belemmert, zoals de ziekte van Alzheimer.
- * De patiënt heeft een andere aandoening, die, naar de overtuiging van de onderzoeker, de patiënt ongeschikt maakt voor het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 30
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Generieke naam: Somatische cellen autoloog
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: NOVOCART® 3D plus
Generieke naam: N3D plus

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-07-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Afgewezen
Datum: 23-10-2014
Soort: Eerste indiening
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

EUCTR2011-005798-22-NL

NCT01656902

NL49836.000.14