

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentrisch fase III-onderzoek met parallelle groepen ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van geëxpandeerde allogene stamcellen uit vetweefsel (eASC*s) voor de behandeling van de ziekte van Crohn met perianale fistelvorming. Periode van 24 weken verlengd met een vervolgperiode tot 104 weken. ADMIRE-CD-onderzoek

Gepubliceerd: 09-03-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van eASC*s in vergelijking met placebo voor de behandeling van complexe fistels bij de ziekte van Crohn gedurende een periode van 24 en 104 weken.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41535

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ADMIRE-CD studie

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

ontsteking van de darm

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: TIGENIX, S.A.U.

Overige ondersteuning: TiGenix S.A.U. (voorheen Cellerix S.A. geheten)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fistels, stamcellen, Ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Remissie van de ziekte van Crohn met perianale fistelvorming in week 24

bevestigd door MRI, gedefinieerd als de klinische beoordeling van sluiting van

alle uitwendige openingen met afvloed bij baseline ondanks voorzichtige

vingercompressie, bevestigd door MRI als ontbreken van pusophopingen > 2 cm van

de behandelde perianale fistel (centrale geblindeerde beoordeling).

Secundaire uitkomstmaten

Analyse van de werkzaamheid in week 24

- KEY: Klinische remissie gedefinieerd als afsluiting van alle behandelde externe openingen die werden gedraind bij baseline, ondanks lichte vingercompressie, klinisch vastgesteld in week 24

- KEY: Respons gedefinieerd als afsluiting van ten minste 50% van alle behandelde externe openingen die werden gedraind bij baseline, klinisch

vastgesteld in week 24

- Tijd tot klinische remissie in week 24 (gedefinieerd als de tijd van start behandeling tot eerste bezoek met sluiting van alle behandelde externe openingen die werden gedraind bij baseline, klinisch vastgesteld)
- Tijd tot respons in week 24 (gedefinieerd als de tijd van start behandeling tot eerste bezoek met sluiting van ten minste 50% van alle behandelde externe openingen die werden gedraind bij aanvang, klinisch vastgesteld)
- Relapse in week 24 gedefinieerd, bij patiënten met klinische remissie bij vorige bezoek, zoals heropening van een van de behandelde externe openingen met actieve drainage, klinisch vastgesteld, of de ontwikkeling van een perianale collectie > 2 cm van de behandelde perianale fistels bevestigd door een centraal geblindeerde MRI, vastgesteld in week 24)
- Tijd tot relaps in week 24 bij patiënten met klinische remissie (gedefinieerd als de tijd van klinische remissie tot eerste bezoek met de heropening van een van de behandelde externe openingen met actieve drainage, klinisch vastgesteld, of de ontwikkeling van een perianale collectie > 2 cm van de behandeld perianale fistels bevestigd door een centraal geblindeerde MRI vastgesteld in week 24)
- Ernst van de perianale ziekte van Crohn tot week 24, gemeten met de Perianale Disease Activity Index (PDAI)
- Kwaliteit van Leven (KvL) tot week 24 gemeten met de Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)
- CDAI score tot week 24
- Van Assche score tot week 24

Analyse van de werkzaamheid in week 52:

- Gecombineerde remissie van perianale fistelvorming van ziekte van Crohn
gedefinieerd als de klinisch vastgestelde sluiting van alle behandelde externe openingen die werden gedraind bij baseline ondanks lichte vinger compressie in week 52, en de afwezigheid van collecties > 2 cm van de behandelde perianale fistels bevestigd door een centraal geblindeerde MRI in week 52
- Klinische remissie gedefinieerd als de sluiting van alle behandelde externe openingen die werden gedraind bij baseline ondanks lichte vinger compressie, klinisch vastgesteld in week 52
- Response gedefinieerd als afsluiting van ten minste 50% van alle behandelde externe openingen die werden gedraind bij baseline, klinisch vastgesteld in week 52.
- Tijd tot gecombineerde remissie in week 52 (gedefinieerd als de tijd van start behandeling tot eerste bezoek met de klinische vaststelling van de sluiting van alle behandelde externe openingen die werden gedraind bij baseline ondanks lichte vinger compressie in week 52, en de afwezigheid van collecties > 2 cm van de behandelde perianale fistels bevestigd door een centraal geblindeerde MRI in week 52)
- Tijd tot klinische remissie in week 52 (gedefinieerd als de tijd van start behandeling tot eerste bezoek met sluiting van alle behandelde externe openingen die werden gedraind bij baseline, klinisch vastgesteld)
- Tijd tot respons in week 52 (gedefinieerd als de tijd van start behandeling tot eerste bezoek met sluiting van ten minste 50% van alle behandelde externe openingen die werden gedraind bij baseline, klinisch beoordeeld)

- Relapse in week 52 gedefinieerd, bij patiënten met klinische remissie in week 24, zoals heropening van een van de behandelde externe openingen met actieve drainage klinisch vastgesteld, of de ontwikkeling van een perianale collectie > 2 cm van de behandelde perianale fistels bevestigd door centraal geblindeerde MRI vastgesteld in week 52)
- Tijd tot relaps in week 52 bij patiënten met gecombineerde remissie in week 24 (gedefinieerd als de tijd vanaf gecombineerde remissie tot eerste bezoek met de heropening van een van de behandelde externe openingen met actieve drainage klinisch vastgesteld, of de ontwikkeling van een perianale collectie > 2 cm van de behandelde perianale fistels bevestigd door een centraal geblindeerde MRI in week 52)
- Ernst van de perianale ziekte van Crohn tot week 52, gemeten met PDAI
- Kwaliteit van Leven (KvL) tot en met week 52 gemeten met IBQD
- CDAI score tot week 52
- Van Assche score tot week 52

Analyse van de werkzaamheid in week 104:

- Klinische remissie van perianale fistelvorming van ziekte van Crohn gedefinieerd als de klinische beoordeling van de sluiting van alle behandelde externe openingen die werden gedraind bij baseline ondanks lichte vinger compressie in week 104
- Relaps in week 104 bij patiënten met gecombineerde remissie in week 52, gedefinieerd als heropening van alle vbehandelde externe openingen met actieve drainage klinisch vastgesteld
- Tijd tot relaps in week 104 bij patiënten met gecombineerde remissie in week

52 (gedefinieerd als de tijd vanaf gecombineerde remissie tot eerste bezoek met de heropening van een van de behandelde externe openingen met actieve drainage, klinisch vastgesteld)

- De ernst van de ziekte van de perianale Crohn, beoordeeld met PDAI tot week

104

- Kwaliteit van Leven (KvL) gemeten met de IBQD tot week 104
- CDAI score tot week 104

Tijdstippen van evaluatie van deze eindpunten op 24, 52 en 104 weken na de behandeling

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Crohn is een inflammatoire darmziekte die ontsteking veroorzaakt van de binnenste bekledende laag van het spijsverteringskanaal en kan leiden tot buikpijn, hevige diarree en zelfs ondervoeding. De door de ziekte van Crohn veroorzaakte ontsteking breidt zich vaak uit tot diep in de lagen van het aangetaste darmweefsel en kan soms leiden tot levensbedreigende complicaties als perianale fistels. Dit zijn kleine tunnels die beginnen bij de anus of het rectum en via het weefsel uitmonden op het huidoppervlak of in andere ruimten rond anus, rectum en bekkenorganen. Dit onderzoek is bedoeld om de veiligheid en werkzaamheid te beoordelen van een nieuwe celtherapie voor perianale fistels bij de ziekte van Crohn. De celtherapie bestaat uit lipoaspiraten afkomstig van gezonde donoren. Deze lipoaspiraten omvatten een populatie van stamcellen van mesenchymale oorsprong met multilineaire capaciteit: van vetweefsel afkomstige mesenchymale stamcellen. Het eerdere fase II-onderzoek (Cx601-0101, EudraCT-nummer: 2008-007445-31) met geëxpandeerde allogene, van vetweefsel afkomstige stamcellen (eASC*s) lokaal toegediend voor de behandeling van complexe perianale fistels liet veelbelovende werkzaamheidsresultaten zien met in de per-protocolanalyse 36,8% sluiting van de uitwendige opening van de behandelde perianale fistel in week 12 en met 53,3% in week 24, met overeenkomende resultaten voor de 'full analysis set'.

Doel van het onderzoek

Beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van eASC*s in vergelijking met placebo voor de behandeling van complexe fistels bij de ziekte van Crohn gedurende een periode van 24 en 104 weken.

Onderzoeksopzet

Dit is een 104 weken durend gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentrisch fase III-onderzoek met parallelle groepen ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van geëxpandeerde allogene stamcellen uit vetweefsel (eASC*s) voor de behandeling van de ziekte van Crohn met perianale fistelvorming.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoek staat voortzetting van een eerdere >add-on>-behandeling toe (d.w.z. anti-TNF's, immunosuppressiva, enz.). Homogeniteit bij baseline wordt gegarandeerd door middel van een exploratie onder anesthesie, fistelcurettage voor alle patiënten en setonplaatsing indien klinisch geïndiceerd, uitgevoerd 2 weken vóór randomisering. In geval van setonplaatsing wordt deze verwijderd op de dag van toediening, vlak voor toediening van de onderzoeksbehandeling. Cx601 is een celsuspensie in een aseptische gebufferde oplossing zonder conserveermiddelen van humane eASC*s van allogene oorsprong in injectieflacons voor eenmalig gebruik. De cellen worden toegediend in een dosis van 120 miljoen cellen (5 miljoen cellen/ml) voor intralaesionale injectie. Placebo (fysiologische zoutoplossing) wordt toegediend als een intralaesionale injectie met hetzelfde volume (24 ml) en volgens hetzelfde schema.

Inschatting van belasting en risico

Beschikbare preklinische en klinische resultaten voor celtherapie met autologe en allogene eASC*s hebben laten zien dat dit een veilige behandeling is voor fistels die veel van de problemen oplost die zich voordoen bij chirurgie en systemische behandeling met anti-TNF's, zoals momenteel toegepast voor de behandeling van perianale fistels. Mogelijke risico*s en bijwerkingen van de toediening van eASC*s zijn onder meer noduli (knobbeltjes) op de injectieplaats en koorts. De rectosigmoidoscopie is een poliklinische ingreep die goed wordt verdragen en ook de curettage is de standaardprocedure voor het schoonmaken van de fistel die weinig tot geen complicaties veroorzaakt, maar die wel gepaard kan gaan met enig ongemak door bloeding van het letsel. Tijdens dit onderzoek wordt er bloed afgenomen voor diverse onderzoeken. Bloedafname kan pijnlijk zijn en soms bloeduitstorting en infectie op de plaats van de bloedafname veroorzaken. Tijdens bloedafname kunnen ook duizeligheid en flauwvallen optreden. Er is geen significant risico gemeld voor magnetische kernspinresonantie omdat hierbij geen straling wordt gebruikt (in tegenstelling tot bij röntgenopnamen). Een voordeel van deelname aan dit onderzoek is dat de patiënt met de ziekte van Crohn met fistelvorming regelmatig wordt gecontroleerd en dat gedurende het onderzoek door de behandeling de fistel kan

verbeteren of genezen, maar het is ook mogelijk dat de patiënt er geen persoonlijk voordeel van ondervindt. Afhankelijk van de resultaten van het onderzoek kan deelname echter informatie opleveren die in de toekomst andere mensen met hetzelfde medische probleem zal helpen.

Contactpersonen

Publiek

TIGENIX, S.A.U.

C/Marconi, 1, Parque Tecnológico de Madrid 1
Tres Cantos, Madrid 28760
ES

Wetenschappelijk

TIGENIX, S.A.U.

C/Marconi, 1, Parque Tecnológico de Madrid 1
Tres Cantos, Madrid 28760
ES

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. Getekend informed consent

2. Patienten bij wie minimal 6 maanden eerder de ziekte van Crohn is gediagnosticeerd volgens geaccepteerde klinische, endoscopische, histologische en radiologische criteria.
 3. De aanwezigheid van complexe perianale fistels met een maximum van 2 fistels (interne openingen) en een maximum van 3 externe openingen, zoals bepaald met klinisch onderzoek en MRI. Fistels moeten hebben gelekt gedurende minimaal 6 week voor inclusie.
 4. CDAI van ≤ 20
 5. Mannen of vrouwen van 18 jaar of ouder
 6. Een goede algemene gezondheidstoestand volgens klinische voorgeschiedenis en een lichamelijk onderzoek.
 7. Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd, moet ze negatief serum of urine zwangerschapstest hebben (gevoelig voor 25 IE humaan choriongonadotrofine [hCG]). Zowel mannen als vrouwen dienen passende anticonceptie methoden te gebruiken die zijn gedefinieerd door de onderzoeker.
- * Om deel te nemen aan de verlengde follow-up periode tot en met 52 en 104 weken, is het nodig de vorige deelname aan de Cx601-0302 studie, 24 en 52 weken respectievelijk, voltooid te hebben. Patiënten moeten de geïnformeerde toestemming voor de verlengde follow-up periode tot en met 52 en 104 weken hebben ondertekend.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Aanwezigheid van dominante luminale actieve ziekte van Crohn die onmiddellijke therapie behoeft
2. CDAI > 220 .
3. Gelijktijdige rectovaginale fistels
4. Patiënten die niet eerder (ook niet met antibiotica) voor perianale fistelvormende ziekte van Crohn zijn behandeld
5. Aanwezigheid van een abces of afscheidingen > 2 cm, indien niet opgelost in de voorbereidende periode (week -3 tot dag 0).
6. Aanwezigheid van meer dan 2 fistels.
7. Aanwezigheid van meer dan 3 externe openingen
8. Rectale of anale stenosis en/of actieve proctitis, indien dit tot problemen bij de gevolgde chirurgische procedure kan leiden.
9. Patiënt die een operatie onderging voor zijn/haar fistels anders dan drainage of het plaatsen van een drainage streng.
10. Patiënten met dubbelloops stoma
11. Patient die wordt behandeld met steroïden of gedurende de laatste 4 weken met steroïden werd behandeld.
12. nierinsufficiëntie gedefinieerd als creatinineklaring lager dan 60 ml / min berekend met behulp van Cockcroft-Gault-formule of door serumcreatinine $\geq 1,5$ maal de bovengrens van normaal (ULN)
13. Verminderde leverfunctie gedefinieerd door beide van de volgende laboratorium bereiken:
 - Totaal bilirubine $\geq 1,5 \times$ ULN
 - AST en ALT $\geq 2,5 \times$ ULN
14. bekend geschiedenis van misbruik van alcohol of andere verslavende stoffen in de 6

maanden voorafgaand aan inclusie

15. Kwaadaardige tumor of patiënten met een voorgeschiedenis van een kwaadaardige tumor, met inbegrip van elk soort fistel carcinoom

16. De huidige of recente geschiedenis van abnormale, ernstige, progressieve, ongecontroleerde lever-, hematologische, gastro-intestinale (behalve CD), endocriene, long-, hart-, neurologische, psychiatrische, of cerebrale ziekte

17. Aangeboren of verworven immuundeficiënties

18. Bekend allergie of overgevoeligheid voor antibiotica waaronder maar niet beperkt tot penicilline, streptomycine, gentamicine, aminoglycosiden; HSA (humaan serumalbumine); DMEM (Dulbecco Modified Eagle's Medium); materialen van bovin oorsprong; lokale anesthetica of gadolinium (MRI contrast)

19. Contra MRI scan, (bijvoorbeeld vanwege de aanwezigheid van pacemakers, heupprothesen of ernstige claustrofobie)

20. Grote operatie of ernstig trauma in de voorafgaande 6 maanden

21. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven

22. Patiënten die niet willen of niet kunnen voldoen aan de studie procedures

23. Patiënten die momenteel worden ontvangen, of die binnen de 3 maanden voorafgaand aan de inschrijving in deze klinische studie, elk onderzoek drug ontvangen

24. Patiënten die eerder behandeld waren met eASC kunnen niet mee doen aan deze klinische studie

25. Proefpersonen die een operatie in het perianale gebied anders dan fistels redenen bij de opname in de studie nodig, of voor wie een dergelijke ingreep wordt voorzien in deze regio in de 24 weken na toediening behandeling

26. indicatie voor de anesthesie

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: 26-09-2012
Aantal proefpersonen: 22
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Generieke naam: Somatische cellen allogeen
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Cx601
Generieke naam: NA

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-03-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-07-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-08-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-09-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-12-2012
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	29-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2016
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	EUCTR2011-006064-43-NL
CCMO	NL39170.000.12