

Een fase 2b studie ter evaluatie van de werkzaamheid van een enkele injectie met uit autoloog vet verkregen mesenchymale stromale cellen bij patiënten met knie-artrose.

Gepubliceerd: 13-05-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Het doel van deze klinische trial is het genereren van doeltreffendheid en veiligheidsdata gevolgd door een enkele injectie van 2 dosis van autologe ASC*s wanneer lokaal toegediend in het door milde tot matige artrose aangedane kniegewricht na in...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Gewrichtsaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON47160

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ADIPOA-2

Aandoening

- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

artrose, slijtage

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: CHRU Montpellier

Overige ondersteuning: Europese Unie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Knie artrose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Verbetering van baseline op maand 6 in WOMAC pijn score van de aangewezen knie
- Verbetering van baseline op maand 6 in WOMAC fysieke functie score van de aangewezen knie

Secundaire uitkomstmaten

- Veranderingen van baseline tot maand 1, 3, 6, 12 en 24 in OARSI scores van de aangewezen knie.
- Veranderingen van baseline tot maand 1, 3, 6, 12 en 24 in VAS pijn scores van de aangewezen knie.
- Veranderingen van baseline tot maand 1, 3, 6, 12 en 24 in WOMAC stijfheid scores van de aangewezen knie.
- Veranderingen van baseline tot maand 1, 3, 6, 12 en 24 in WOMAC globale scores van de aangewezen knie.
- Veranderingen van baseline tot maand 1, 3, 12 en 24 in WOMAC pijn en functie scores van de aangewezen knie.
- Veranderingen van baseline tot maand 1, 3, 6, 12 en 24 in KOOS scores van de aangewezen knie.
- Veranderingen van baseline tot maand 1, 3, 6, 12 en 24 in SAS scores van de

aangewezen knie.

- Veranderingen van baseline tot maand 1, 3, 6, 12 en 24 in SF-36
- Veranderingen van baseline tot maand 12 en 24 in kraakbeenvolume/dikte van de aangewezen knie MRI (MOAKS score).
- Veranderingen van baseline tot maand 12 en 24 in femorotibiale gewrichtsruimte van de aangewezen knie op röntgenfoto.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De huidige standaard behandeling van knie artrose is strikt symptomatisch. Geen therapeutische optie laat een invloed op de oorzaak van de ziekte zien. Deze duidelijke medische noodzaak zou het beste worden aangepakt door een effectieve, veilige, goed verdraagzame, lokale behandeling met ziekte-modificerende eigenschappen.

ASC*s hebben vele eigenschappen die gunstig zou kunnen zijn voor de preventie van vorming en herstel van kraakbeenletsels. Daarnaast hebben ACS*s immunosuppressieve effecten laten zien zowel in vitro als in vivo en kunnen bijdragen aan een reductie in lokale ontsteking door de secretie van oplosbare factoren van de interleukine 6 (IL6) familie (Hoogduijn MJ et al. 2007, Puissant et al. 2005, Wolbank S et al. 2007, Yanez et al 2006). Door de expressie van Interleukine 1 receptor antagonist (IL-1-RA), een potentiële IL1b antagonist, ASC*s kunnen ook weefsel fibrose voorkomen in vivo en laten enige anti-inflammatoire effecten zien, aangezien IL1b ook een grote pro-inflammatoire cytokine is.

Vet verkregen stamcellen worden reeds gebruikt in klinische studies gericht op niet-levensbedreigende ziektes. Een gecontroleerde fase III trial is uitgevoerd met allogene vet verkregen cellen in de ziekte van Crohn en laat een klinisch voordeel zien als ook een toegewezen verdraagzaamheid. Meer dan 300 patiënten zijn lokaal behandeld met dit product zonder significante bijwerkingen. ASC*s zijn lokaal toegediend bij 50 patiënten die menisectomie ondergaan ter voorkoming van artrose en geen lokale bijwerkingen zijn gemeld (Garcia-Olmo D et al. 2009). De ASC voorgesteld in dit protocol zijn goedgekeurd door de Franse regelgeving in de ADIPOA trial (NCT), zonder enkele systemische of lokale bijwerkingen (Pers YM et al. 2015; submitted).

Doel van het onderzoek

Het doel van deze klinische trial is het genereren van doeltreffendheid en veiligheidsdata gevolgd door een enkele injectie van 2 dosis van autologe ASC*s wanneer lokaal toegediend in het door milde tot matige artrose aangedane kniegewricht na in vitro cel expansie. De doelstelling van dit onderzoek is het evalueren en optimaliseren van het concept van ASC in artrose behandeling.

Onderzoeksopzet

Dit zal een fase IIb, multicentrum, prospectieve, gerandomiseerde, dubbelblinde studie, vergelijkende studie zijn tussen gekweekte autologe ASC en placebo injectie. Dit voorgestelde design met een placebo-arm en een dubbelblinde methologie lijkt het meest belangrijke technische design voor het trekken van gevalideerde conclusies. We plannen een imitatie lipoaspiratie in de controlegroep om de procedure na te bootsen. Dit is essentieel omdat patiënten het anders zullen opmerken. We beschouwen de imitatie procedure als ethisch gerechtvaardigd om gevalideerde resultaten te verkrijgen. Het is niet mogelijk om cellen van de patiënten te bewaren in de controle groep voor een volgende behandeling omdat karakteristieke en gedrag van cellen zullen veranderen. Daarnaast is er besloten om vetweefsel weg te halen in de controle groep. Patiënten worden gerandomiseerd in drie armen met een totaal van 150 patiënten en een duur van 25 maanden (1 maand voor en 25 maanden na knie injectie), met de klinisch eindpunten (WOMAC pijn en functie subscore) na 6 maanden. Duur van de recrutering voor elk centrum is 12 maanden.

Inschatting van belasting en risico

De huidige standaard behandeling van knie artrose is strikt symptomatisch zonder ziekte-modificerende eigenschappen. Totale knieprothese plaatsing, een hoog invasieve chirurgische interventie, is beperkt tot gevallen van ernstige, eind stadium artrose wanneer alle conservatieve behandelingen zijn uitgeput. Deze klinische trial zal exclusief patiënten includeren met milde tot matige artrose van de knie. Elke proefpersoon zal een enkele injectie krijgen in het door artrose aangedane kniegewricht of een placebo vergelijker (oplossing zonder ASC), versus 2 verschillende doseringen van ASC*s (2x10⁶ or 10x10⁶ cellen) welke eerder in vitro expansie zijn verzameld uit subcutane abdominale vetweefsel van dezelfde proefpersoon. De autologe aard van de studiemedicatie excludeert effectief de risico van transmissie van infectieuze stoffen, donor rejectie, of GVHD (Graft-versus-host disease) (Le Blanc et al., 2008). Dit voorstel zal verder dan de huidige stand van de techniek evenals de eerste Europese klinische trial zijn om een significantie te bereiken in beoordeling van ASCs voor de behandeling van artrose. Deze studie biedt de eerste grote stap in bepaling van daaropvolgend klinische en commerciële activiteit gerelateerd aan stamcel behandeling. Het zal zeker kracht bieden in patiënt regeneratieve geneeskunde onderzoek dat zowel zal steunen als weerleggen van het potentieel van intra-articulaire injectie van ASC*s voor de behandeling van mild-matige artrose. Als het succesvol is, dan zal dit een nieuwe behandeling naar een

volgend niveau van testen toestaan, waarmee het veld dichterbij de verkoopbaarheid en levering, een sleutelstap die stamcel therapie momenteel ontgaat.

Gebaseerd op eerdere klinische ervaring met vergelijkbare producten beschreven in de literatuur, wordt ASC geacht effectief en veilig te zijn in verscheidene ziektes (Garcia-Olmo et al., 2009, <http://www.clinicaltrials.gov>).

Productie van de studiemedicatie wordt uitgevoerd volgens GMP standaarden. Het risico van lokale of systemische infectie, bacteriëmie of sepsis ten gevolge van de besmetting van cel voorbereiding lijkt te verwaarlozen. Pre-klinische in vitro en in vivo evaluaties van de studiemedicatie toonde geen spoor van tumorgenische potentieel van de voorbereiding of systemische migratie van ASC*s na intra-articulaire injectie. Intra-articulaire injectie van corticosteroïden is verboden tijdens de eerste 6 maanden van de klinische trial om het risico van ectopische calcificatie te minimaliseren. Het risico geassocieerd met vetweefsel verzameling door liposuctie van ASC*s uit subcutaan abdominaal vetweefsel lijkt laag zolang de standaard van steriele sampling van weefsel is waargenomen. Er is een laag risico van systemische AE*s optredend na het einde van de observatie periode, maar de groepsgrootte van deze klinische trial impliceert een erg lage waarschijnlijkheid van zeldzame gevallen op iedere manier.

Het voordeel voor patiënten met knie artrose kan aanzienlijk zijn, aangezien ASC*s kan de eerste ziekte-modificerende therapeutische optie vertegenwoordigen voor deze chronische en slopende ziekte. Deze klinische trial zal vergezeld worden door een Data and Safety Monitoring Board (DSMB), welke de veiligheidsdata en aanbevelingen aan de sponsor met betrekking tot de veiligheid van proefpersonen, de uitvoering van het onderzoek en potentiële vroegtijdige beëindiging zal toezien. Daarbij, onder zekere vooraf gedefinieerde voorwaarden, zoals het optreden van suspected unexpected serious adverse reactions (SUSARs), zal de Sponsor behandeling van proefpersonen opschorten totdat besloten is om door te gaan met de klinische trial of niet is genomen in overeenstemming met de aanbevelingen van de DSMB. Concluderend zullen de proefpersonen blootgesteld worden aan beperkte risico*s gedurende hun deelname in deze klinische trial. De werkzaamheid voor patiënten met knie artrose kan aanzienlijk zijn. Een voordeel op pijn, een synoviale infectie en chondroprotectie is verwacht. Daarom is het risico-batenverhouding voor deze klinische trial is verwacht om gunstig en pleit voor zijn gevolgen in de geselecteerde groep van proefpersonen.

Contactpersonen

Publiek

CHRU Montpellier

Avenue du Doyen Gaston Giraud 191
Montpellier cedex 5 34295
FR

Wetenschappelijk

CHRU Montpellier

Avenue du Doyen Gaston Giraud 191
Montpellier cedex 5 34295
FR

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) Man of vrouw tussen de 45 en 70 jaar, ten tijde van screening.
- 2) BMI tussen de 20 en 35 kg/m²
- 3) symptomatische milde tot matige artrose (OA) van de index-knie, zoals bepaald tijdens de baseline visite, aan de hand van het American College of Rheumatology (ACR):
 - history van pijn in de index-knie * 6 maanden, EN
 - Kellgren En Lawrence (KL) gradatie 2 of 3 alleen op duidelijke röntgenfoto van de index-knie (inclusief vaste buiging), EN
 - Zwelling van de index-knie, vastgesteld door de onderzoeker
- 4) moet ten minste de helft van de dagen in de maand voor het baseline bezoek hebben voldaan aan de volgende pijn criteria:
 - Western Ontario en McMaster Universities Artrose Index (WOMAC) pijn subscores * 40 mm over de 0-100 genormaliseerde schaal
 - Visuele analogis schaal (VAS) pijn score van ten minste 40 op een 100-mm schaal
 - De globale beoordeling van de patiënt van artritis-status moet matig, slecht of zeer slecht zijn

-De globale beoordeling van patient van de contralaterale knie <20 mm bij 100 mm met behulp van VAS

5) NSAID wash out van ten minste 2 dagen voor de screening en de baseline visites

6) Schriftelijke informed consent gedateerd en ondertekend voorafgaand aan het begin van de procedures die verband houden met het klinische onderzoek

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1) Vorige behandelingen werkend op het kraakbeen of bot metabolisme (bijvoorbeeld orale of intraveneuze bisfosfonaten <1 jaar eerder, strontiumranelaat of teriparatide of raloxifene <7 dagen voorafgaand aan de selectie, en oraal glucosamine *1500 mg / dag en chondroïtinesulfaat <3 maanden geleden)

2) Trauma van de index-knie in de 12 maanden voorafgaand aan het screenings bezoek

3) Artrose van de index-knie die voldoet aan KL indelingscriteria van graad 1 of 4

4) Ernstige pijn door artrose in een andere gewricht dan de geïdentificeerde knie, zoals: pijn in de heup, rug, of contralaterale knie (* 20 mm pijn) zoals bevestigd voor een ander betrokken pijnlijke gewricht door een afzonderlijk VAS gedurende de baseline visite.

5) Heeft voorafgaand aan de screenings visite de volgende medicatie gebruikt:

-Oral Corticosteroiden in de afgelopen 3 maanden, OR

-Intramuscular, Intraveneuze of epidurale corticosteroiden in de afgelopen 6 maanden, OF

-Intra-Articulaire injectie van corticosteroiden in de index-knie in de afgelopen 6 maanden, OF

-Intra-Articulaire injectie van hyaluronzuur in de index-knie binnen de 6 maanden. OF

-Intra-Articulaire injectie van bloedplaatjes rijk plasma in de index-knie binnen de 6 maanden.

-Tramadol of opioïden (alleen of in combinatie producten) therapie in de voorafgaande maand

6) Inflammatoire of andere reumatische aandoeningen gedefinieerd door klinisch onderzoek en eerdere serum markers (zoals reumatoïde artritis, auto-immuunziekte, seronegatieve spondylartritis, jicht of pseudo (gedefinieerd als acute episodische aanvallen gezwollen, pijnlijke gewricht bij een patiënt met röntgenstralen chondrocalcinose of CPPD kristallen))

7) Ernstige afwijking van de knie (overmatige varus of valgus * 8 °) bij lichamelijk onderzoek, zoals bevestigd door standaard röntgenfoto

8) Ernstige osteoporose met eerdere fractures

9) Geschiedenis van gewricht vervanging van de knie of heup in de afgelopen 12 maanden

10) ernstige systemische ziekte of infectieuze / inflammatoire huidziekten in het gebied van de aangedane knie

11) Positieve serologie voor HIV, hepatitis B, C en syfilis

12) Geschiedenis van kanker of bloeddyscrasieën of eerdere chemotherapie, radiotherapie of immunotherapie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-02-2017
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen autoloog

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2019
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	EUCTR2015-002125 FR-NL
CCMO	NL55680.000.16