

MULTINATIONALE, MULTICENTRISCHE, PROSPECTIVE, LANGE TERMIJN VERVOLG VAN DE DE VEILIGHEID EN ZEKERHEID VAN AUTOLOGE GEKWEKTE LIMBALE STAMCEL TRANSPLANTATIE (ACLSCT) VOOR REPARATIE VAN HOORNVLIESEPITHEEL BIJ PATIENTEN MET LIMBALE STAMCEL DEFIECIËNTIE ALS GEVOLG VAN VERBRANDING VAN HET OOG (HOLOCORE-FU)

Gepubliceerd: 04-09-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Primaire doelstelling: De veiligheid aantonen op lange termijn van één of twee ACLSCT ('s) aan te tonen bij patiënten die lijden aan matige tot ernstige LSCD secundair aan oculaire brandwonden. Secundaire doelstellingen: • De werkzaamheid...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49307

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HOLOCORE-FU

Aandoening

- Oogletsels

Synoniemen aandoening

Hoornvliesletsels met geassocieerde matige tot ernstige limbale stamcel deficiëntie als gevolg van brandwonden aan het oog

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Holostem Terapie Avenzate S.r.l

Overige ondersteuning: Chiesi Farmaceutica S.p.A

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Autoloog gekweekte limbale stamcel transplantatie (ACLSCT), Limbale stamcel deficiëntie (LSCD)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Geen primaire parameter; verkennende werkzaamheidsmetingen (alleen volwassenen)

- Percentage patiënten gedefinieerd als klinisch relevant 'aanhoudend succes'

door de onderzoeker op basis van het bewijs van een zekere mate van

oppervlakkige cornea-neovascularisatie, die afwezig is of ten minste niet meer

dan één kwadrant. Zonder betrokkenheid van het centrale deel van het hoornvlies

en afwezigheid van epitheliale defecten na kleuring met fluoresceïne. De

aanwezigheid van "pooling" -effect wordt niet als epitheliaal defect beschouwd.

- Percentage patiënten gedefinieerd als klinisch relevant 'aanhoudend succes'

door de op basis van algemeen klinisch oordeel.

- Mate van oppervlakkige corneale neovascularisatie geëvalueerd door de

onderzoeker door middel van studiebezoek op basis van het aantal

hoornvlieskwadranten met oppervlakkige neo-vascularisatie (d.w.z. van 0 tot 4 kwadranten) en aanwezigheid / afwezigheid van centrale hoornvliesinvasie

- Mate van ernst van epitheliale defecten na fluoresceïnekleuring geëvalueerd door de onderzoeker tijdens een studiebezoek volgens de volgende vierpuntsschaal: "Geen" = geen of minimale kleuring; "Trace" = regionale of diffuse punctaatskleuring, poolen; "Mild" = dichte coalescente kleuring tot een diameter van 2 mm; "Ernstig" = dichte coalescentiekleuring ≥ 2 mm in diameter.
- Oculaire symptomen (pijn, branden, fotofobie). Ernst van oculaire symptomen (pijn, branden, fotofobie) geëvalueerd met behulp van een 11-puntsschaal Numerieke pijnschaal (NPRS) [van 0 (dwz geen symptoom) tot 10 (dwz het slechtst mogelijk)] voor pijn en 4 -puntschaal (Geen, Mild, Matig, Ernstig) voor branden en fotofobie.
- Conjunctivale (zowel limbalale als bulbaire) ontsteking. Aanwezigheid en ernst van limbale en oculaire ontsteking zullen worden geëvalueerd door gebruik van de Efron-graderingsschaal voor contactlenscomplicaties [gaande van normaal (0) tot spoor (1), mild (2), matig (3), ernstig (4)]
- Gezichtsscherpte geëvalueerd als Beste gecorrigeerde gezichtsscherpte (BCVA) uit de Snellen-grafiek en uitgedrukt op tiende schaal. Als de patiënt de letters van 1/20 niet herkent, wordt de gezichtsscherpte beoordeeld als de beste score tussen de volgende waarden: vingerafname, handbeweging, lichtperceptie of geen lichtperceptie.
- Quality of Life geëvalueerd met behulp van samengestelde- en subschaalscores van de 25-item visuele functie van het National Eye Institute (NEI VFQ 25) en de EuroQol-Five Dimensions (EQ-5D-3L) vragenlijsten bij elk studiebezoek.

EQ-5D-Y wordt geadopteerd voor pediatrische patiënten.

- Percentage patiënten gedefinieerd als klinisch relevant "aanhoudend succes" na keratoplastie door de onderzoeker op basis van het bewijs van een zekere mate van oppervlakkige corneale neovascularisatie die afwezig is of ten minste niet meer dan één kwadrant binnenvalt zonder betrokkenheid van het centrale deel van het hoornvlies en afwezigheid van epitheliale defecten na kleuring met fluoresceïne. De aanwezigheid van "pooling" -effect wordt niet als epitheliaal defect beschouwd.
- Conjunctivale en hoornvliesgevoeligheid en centrale betrokkenheid van het hoornvlies.
- Traanafscheiding gemeten met Schirmers testtype I na 12 maanden.

Veiligheidsmetingen (volwassenen en kinderen):

- Op de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE's), behandlingsgerelateerde bijwerkingen (TRAE's), Bijwerkingen van speciaal belang in overeenstemming met het Risk Management Plan voor Holoclar (AESI), inclusief glaucoom en blefaritis.

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Verlies van LSCD (Limbale Stamcellen deficiëntie, LSCD), kan primair of secundair zijn aan systemische ziekten of locale verwondingen. De secundaire LSCD voorwaarden, die als gevolg van oculaire brandwonden zijn zeldzaam, maar een van de meeste verwoestende in termen van kwaliteit van leven, visuele beperking is verlies van het vermogen om te werken en om sociale contacten te behouden. De klinische kenmerken van LSCD zijn pijn, branderig gevoel, fotofobie, chronische ontsteking, tranen, verminderde of geen gezichtsscherpte. Momenteel zijn er geen goedgekeurd geneesmiddelen voor de behandeling van deze specifieke aandoening.

Verskillende chirurgische corneale procedures zijn uitgeprobeerd in het verleden om het corneale oppervlak van patiënten met ernstige LSCD te reconstrueren. Al deze procedures zijn gericht op het transplanteren van een nieuwe bron van epitheel van het niet-aangedane oog of van een donor. Van deze opties is de autologe limbale transplantatie waarschijnlijk de beste die momenteel beschikbaar is voor oculaire reconstructie. Deze procedure vereist evenwel een grote limbale transplantatie van het andere oog met een mogelijk risico van beschadiging van het gezonde oog.

Autoloog gekweekte limbale stamcel transplantatie (ACLSCT) is een geavanceerde behandeling voor LSCD wat de afname van een klein limbale-biopt van het niet-aangedane oog aangeeft, gevolgd door in vitro expansie van een cellaag hoornvliesepitheel die zowel gedifferentieerde cellen als stamcellen bevat. Het eindproduct (Holoclar) is een oogheeskundig invoegsel dat bestaat uit een epitheliale laag van autologe hoornvliesepitheel bevestigd aan een ondersteunende fibrine laag in voedingsstoffen transport medium. Het product is bestemd om te worden gebruikt bij patiënten met matige of ernstige LSCD secundair aan chemische of fysiologische oculaire brandwonden.

Na 2007 zijn specifieke verbeteringen in de kwaliteit en de productie ingevoerd om te voldoen aan de huidige wet- en regelgeving met betrekking tot geneesmiddelen voor geavanceerde therapie (ATMP). Holoclar is onlangs goedgekeurd door de EMA en is momenteel niet in elke land wereldwijd op de markt gebracht. Na de uitvoering van de ATMP verordening, werd desondanks de autologe tissue engineered product voor de wederopbouw van het hoornvlies (nu Holoclar) klinisch en wetenschappelijk aanvaardbaar geacht in Italië als een 'geconsolideerde gebruikte' therapie en goedgekeurd voor vergoedingen.

Na de verbetering in de kwaliteit en de productie van ACLSCT ingevoerd na 2007 tonen de resultaten van retrospectieve studies met Holoclar positieve klinische resultaten met een gunstig veiligheidsprofiel bij de grote meerderheid van de patiënten met matige tot ernstige LSCD die de gekweekte limbale stamcellen transplantaten hebben ontvangen voor hoornvliestransplantatie. deze gegevens zijn opgenomen in de marketing autorisatie indiening (MMA) voor de Tissue Engineers product genaamd Holoclar. Het comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) heeft een positief advies uitgebracht aan de aanvrager en heeft Holoclar aanbevolen als het eerste product voor geavanceerde therapie (ATMP) met stamcellen voor goedkeuring in de Europese Unie (EU).

Het CHMP was van oordeel dat Holoclar kan worden beschouwd als een eerste optie voor de behandeling van deze zeldzame oogaandoening en heeft een voorwaardelijke vergunning aanbevolen. Hoewel uit de door de aanvrager verstrekte gegevens blijkt dat de voordelen van het geneesmiddel opwegen tegen de risico's, zijn de gegevens gebaseerd op retrospectieve studies en zijn nog niet uitgebreid. Daarom moet een aanvullende prospectieve studie over het gebruik en de langere termijn vervolging, van Holoclar worden uitgevoerd. Deze klinische studie is overeengekomen met de regelgevende instantie met het oog op de noodzaak van bijkomende en meer omvattende gegevens die worden verkregen in een gecontroleerde omgeving.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

De veiligheid aantonen op lange termijn van één of twee ACLSCT ('s) aan te tonen bij patiënten die lijden aan matige tot ernstige LSCD secundair aan oculaire brandwonden.

Secundaire doelstellingen:

- De werkzaamheid evalueren op de lange termijn van één of twee ACLSCT (s), de mate van oppervlakkige corneale neovascularisatie en corneale epitheliale stabiliteit, klinische symptomen, conjunctivale (zowel limbalale als bulbaire) ontsteking, gezichtsscherpte, traansecretie en kwaliteit van leven in vergelijking met baseline (dwz vóór de eerste ACLSCT), lange termijn effectiviteit op basis van het klinische oordeel van de onderzoeker;
- De veiligheid en klinische resultaten evalueren (d.w.z. oppervlakkige corneale neovascularisatie, epitheliale defecten, gezichtsscherpte, conjunctivale ontsteking en symptomen) na keratoplastie bij patiënten die eerder met Holoclar behandeld zijn.

Onderzoeksopzet

Multinational, multicenter, prospective, long-term safety and efficacy follow-up study.

Er wordt verwacht dat alle patiënten die de HOLOCORE-studie hebben voltooid - ongeveer 65 volwassenen en 5 pediatrische patiënten - aan het onderzoek zullen deelnemen. Deze studie zal worden uitgevoerd in ongeveer 20 ziekenhuiscentra in 8 Europese landen.

In NL zullen dit 4 volwassen patiënten zijn.

De patiënt moet de kliniek om de zes maanden bezoeken voor een minimum van 1 jaar tot een maximum van 5 jaar (afhankelijk van het tijdstip waarop hij / zij de FU-studie begint, nadat hij/zij de deelname aan de Holocore-studie heeft afgerond).

Inschatting van belasting en risico

Niet van toepassing

Contactpersonen

Publiek

Holostem Terapie Avenzate S.r.l

Via Glauco Gottardi 100
Modena 41125
IT

Wetenschappelijk

Holostem Terapie Avenzate S.r.l

Via Glauco Gottardi 100
Modena 41125
IT

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)

Alle patienten, die de HOLOCORE studie hebben beëindigd en die hun toestemming geven tot deelname aan deze extensie studie aan het einde van de HOLOCORE
7 - MULTINATIONALE, MULTICENTRISCHE, PROSPECTIVE, LANGE TERMIJN VERVOLG VAN DE DE VE ...
24-05-2025

vervolgperiode.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Geen specifieke exclusie criteria gelden voor dit onderzoek, behalve indien patiënten met de HOLOCORE studie zijn gestopt of hun toestemming hebben ingetrokken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	10-07-2019
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen autoloog

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-09-2018

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2020
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	EUCTR2015-001344-11-NL
CCMO	NL66319.000.18