

Gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, dubbel-blind, multi-center fase2b onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid van Hepastem te beoordelen bij patiënten met acuut op chronisch leverfalen (ACLF).

Gepubliceerd: 08-01-2020 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

De primaire doelstelling van het onderzoek is: Het aantonen van de werkzaamheid van 2 infusies (intraveneus [i.v.]) van HepaStembij 1,0 miljoen cellen/kg lichaamsgewicht (LG) (7 dagen uit elkaar) op het totale overlevingspercentage bij 90 dagen na...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55256

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Dheliver

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

acuut chronisch leverfalen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Promethera Therapeutics SA

Overige ondersteuning: Promethera Therapeutics SA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Celtherapie, Leverfalen, Veiligheid, Werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunt/ onderzoeksvariabele wat betreft werkzaamheid:

- is overleving op dag 90: of de patiënten nog in leven zijn, wordt geregistreerd tot dag 90. Tijd en doodsoorzaak wordt genoteerd.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunt(en)/ onderzoeksvariabele wat betreft werkzaamheid:

- Levertransplantatievrije overleving (TFS) op dag 90.
- TFS op dag 90 terwijl vrij van ACLF.
- TFS op dag 90 met MELD-Na-score < 15.
- Duur van totale ziekenhuisopname en ziekenhuisopname op IC en niet-IC tijdens de index ziekenhuisopname tot dag 90.

De secundaire veiligheidseindpunten zijn onder meer:

- Aantal, aard, zwaarte, ernst en het verband van bijwerkingen gedurende het hele onderzoek. Dit omvat, maar is niet beperkt tot, klinische veranderingen in klinische onderzoeken, vitale functies, laboratoriumtests en beeldvorming.
- Optreden van systemische infectie (sepsis/shock, bacteriëmie, invasieve

schimmelinfectie).

- Aanwezigheid van anti-HLA Abs en donorspecifieke Abs (DSA) (drempels > 1500 gemiddelde fluorescentie-intensiteit [MFI] en > 5000 MFI).
- Kwantitatieve meting van stollingsparameters: PT, INR, aPTT, fibrinogeen, bloedplaatjes, Ddimeer.
- Elke wijziging in laboratoriumgegevens bij alle bezoeken, inclusief gegevens over serologie, hematologie, biochemie. Abnormale laboratoriumresultaten vormen alleen een AE en worden als zodanig gerapporteerd als ze als abnormaal worden beschouwd binnen de pathologie van deze onderzoekspopulatie.
- Lichamelijk onderzoek en vitale functies bij alle bezoeken.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Acuut op chronisch leverfalen (ACLF) omvat een acute verslechtering van de lever functie bij patiënten met een cirrose, welke meestal wordt veroorzaakt door een voorafgaande gebeurtenis/ uitlokkende factor. Meestal leidt dit tot het falen van één of meer organen en hoge sterfte op korte termijn. Medische behandeling van ACLF bestaat uit vroegtijdige opsporing en de behandeling van de uitlokkende factor en ondersteuning in de zorg. Het grootste gedeelte van ACLF behandeling is gefocust op ondersteunende zorg. Op dit moment bestaat er geen specifieke behandeling van ACLF die overleving verbetert. Lever transplantatie (LT) is momenteel de enige, zekere therapeutische optie voor patiënten met ACLF.

Disregulatie van de lever ontsteking is een bepalende factor in de chronische infectie, auto-immuniteit en ziekte, welke wordt gemedieerd door multiële, overlappende paden bij verschillende leverziekten. Terwijl homeostatische ontsteking en lever fibrose aspecten zijn van de gezonde, lever van volwassenen, leidt een gebrek aan herstel van het chronische letsel tot progressieve leverfibrose en een permanente schade leverschade. In deze situaties, bevordert pathologische ontsteking het verergeren van lever fibrose tot cirrose en bewerkstelligt een disbalans tussen ontsteking en immunosuppressie in de lever (Robinson, Harmon, and O'Farrelly 2016). Bij deze fibro-inflammatoire chronische, progressieve leverziekten, wordt

verwacht dat HepaStem immunomodulatoire effecten heeft door directe cel-tot-cel interacties met de immuun cellen van de patiënt, en via paracrine effecten via verschillende cytokines, chemokines, matrix metalloproteïnasen, en groeifactoren die zij uitscheiden. Door deze gecombineerde effecten, wordt verwacht dat HepaStem een gunstige rol zal spelen bij het herstellen van de immunologische verstoringen die bij patiënten met fibro-inflammatoire leverziekten gezien wordt. Uiteindelijk zal Hepastem moeten leiden tot een herstel van de lever homeostase..

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van het onderzoek is:

Het aantonen van de werkzaamheid van 2 infusies (intraveneus [i.v.]) van HepaStem

bij 1,0 miljoen cellen/kg lichaamsgewicht (LG) (7 dagen uit elkaar) op het totale overlevingspercentage bij 90 dagen na de eerste infusie.

De secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn:

- De veiligheid te beoordelen van 2 infusies (i.v.) HepaStem bij 1,0 miljoen cellen/kg LG (7 dagen uit elkaar) tot 90 dagen na de eerste infusie
- De werkzaamheid te beoordelen van 2 infusies (i.v.) HepaStem bij 1,0 miljoen cellen/kg lichaamsgewicht (7 dagen uit elkaar):
 - op het percentage patiënten in leven en zonder levertransplantatie (LT) at 90 dagen na de eerste infusie
 - op het percentage patiënten in leven, vrij van LT en vrij van ACLF 90 dagen na de eerste infusie
 - op het percentage patiënten in leven en vrij van LT met Model for End-stage Liver Ziekte (MELD)-Na-score < 15 90 dagen na de eerste infusie
 - over het aantal IC-vrije dagen tijdens de index ziekenhuisopname tot 90 dagen na de eerste infusie
 - op het aantal ziekenhuisvrije dagen tijdens de index opname tot up 90 dagen na de eerste infusie

Onderzoeksopzet

Dit is een interventionele, dubbelblinde, gerandomiseerde (2:1) en placebo-gecontroleerde studie van 2 infusies van een behandel-schema van 1 dosis HepaStem bij patiënten die recent gediagnosticeerd zijn (≤ 1 week) met ACLFgraad 1 of 2 bovenop de standaardzorg (SoC), en voor wie de diagnose nog hetzelfde is op de dag van infusie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tijdens het onderzoek zal iedere patiënt 2 intra-veneuze infusies krijgen toegediend gedurende ongeveer 10- 20minuten. De infusies bevatten HepaStem met 1.0 miljoen cellen/kg lichaamsgewicht (in de actieve arm) of placebo. Tussen de infusies zit een 7-daagse

interval (+/- 2 dagen).

Inschatting van belasting en risico

De patiënten die aan dit onderzoek meedoen komen, zullen de volgende belasting ondergaan:

- in totaal 9 bezoeken in 5 maanden
- bij ieder bezoek bloedafname (in totaal 405 ml). Indien toestemming 4x20 ml voor genetisch onderzoek en 2x 6 ml voor biomarker onderzoek
- bij alle bezoeken vindt een lichamelijk onderzoek (inclusief vitale functies) plaats
- bij 4 bezoeken dienen vragenlijsten te worden ingevuld
- er wordt eenmaal een ECG afgenomen.
- er wordt bij 3 bezoeken een Doppler uitgevoerd.

Er dient te worden opgemerkt dat de patiënten 9 bezoeken afleggen, maar een groot deel van deze bezoeken zullen plaatsvinden terwijl de patiënten in het ziekenhuis liggen opgenomen. Deze opnames kunnen soms oplopen tot 2 maanden. Betreffende bijwerkingen kunnen we de volgende risico's vaststellen.

Op korte termijn:

- Thrombose en bloeding. Derhalve zullen de bloedstollingsparameters nauwkeurig worden gevolgd gedurende de duur van de studie.
- Hoewel er tot op heden geen respiratoire problemen zijn opgetreden, is bekend dat Hepastem via de longen gaat alvorens bij de lever uit te komen. Derhalve kunnen ademhalings problemen niet worden uitgesloten.
- Overgevoeligheidsreacties of een reactie op het infuus kan optreden. De overgevoeligheidsreacties kunnen zijn: huid irritatie, roodheid, jeuk, zwelling, vocht verlies, korstvorming, huiduitslag, hoesten en kortademigheid, hese stem, hoofdpijn, verstopte of lopende neus, niezen, rode ogen, maagpijn, misselijkheid, overgeven, diarree, vermoeidheid, zere keel, duizeligheid. Deze reacties kunnen pijnlijk zijn, oncomfortabel of in sommige gevallen fatal (in geval van anafylaxe).

Op middellange of lange termijn::

- Het rondgaan van de cellen in verschillende organen het vormen van een tumor uitlokken (hoewel zulke gebeurtenissen zelden zijn gemeld als immuun respons van cel-therapie. Vanwege het feit dat HepaStem bestaat uit cellen van een ander person, kan dat eventueel leiden tot cel afstoting.
- HepaStem is een allogene cel product. Een immuun respons volgend op de een infuus met HepaStem kan niet worden uitgesloten. Mocht dit het geval zijn, dan kan de volgende symptomen uitlokken: rillingen, misselijkheid, een ziek gevoel, koorts of een impact op de werkzaamheid. Dit kan ook tot consequenties hebben in geval van een toekomstige transplantatie met een mogelijke afstoting tot gevolg. Anti-HLA antilichamen en specifieke antilichamen van de donor (DSA) zullen worden gemeten om mogelijke allogene reactie van de patient te documenteren en om in te schatten of er een potentieel risico bestaat op afstoting bij een toekomstige lever transplantatie.

Contactpersonen

Publiek

Promethera Therapeutics SA

Rue Granbonpré 11
Mont-Saint-Guibert 1435
BE

Wetenschappelijk

Promethera Therapeutics SA

Rue Granbonpré 11
Mont-Saint-Guibert 1435
BE

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)

Patiënten moeten aan alle volgende criteria voldoen om in aanmerking te komen voor deelname aan het onderzoek:

1. Zijn volwassenen tussen de 18 en 70 jaar oud.
2. Een eerste diagnose van ACLF op de onderzoekslocatie.
3. ACLF-graad 1 of 2 hebben volgens de definitie van het EASL-CLIF Consortium.
4. Een totaal bilirubine ≥ 5 mg/dL.
5. Kunnen lezen, begrijpen en schriftelijke geïnformeerde toestemming geven.

Als de patiënt het onderzoek niet volledig kan begrijpen en op basis van het oordeel van de onderzoeker, moet het ICF worden ondertekend door een wettelijke of geautoriseerde vertegenwoordiger van de patiënt volgens de lokale regelgeving.

In geval van hepatische encefalopathie (HE) moet de ICF na verbetering van de encefalopathie worden ondertekend, indien mogelijk.

Deelnamecriteria

Patiënten moeten aan alle volgende criteria voldoen om aan het einde van de screening te kunnen deelnemen aan de studie:

Screening periode:

1. Alle bij Screening vereiste procedures hebben doorlopen.
2. Voldoen nog steeds aan alle inclusiecriteria en geen exclusiecriteria.

Infusiecriteria

Op de dag van randomisatie en infusie moeten patiënten aan alle volgende criteria voldoen om:

om de IMP (HepaStem of de Placebo) toegediend te krijgen:

1. ACLF graad 1 of 2 (vóór de eerste infusie).
2. Er is op de onderzoekslocatie de diagnose ACLF gesteld volgens de EASL-CLIF Consortiumdefinitie, niet eerder dan 8 dagen voor randomisatie.
3. Fibrinogeen ≥ 80 mg/dL (zoals eerder gemeten op dezelfde dag vóór infusie).
4. Bloedplaatjes $\geq 50 \times 10^3/\text{mm}^3$ (zoals eerder gemeten op dezelfde dag vóór infusie).
5. Geen bloeding hebben op een niet-samendrukbare plaats of geen ongecontroleerde bloeding op samendrukbare plaats zoals door de onderzoeker beoordeeld.
6. Zal naar verwachting ten minste 24 uur na de infusie in het ziekenhuis blijven.
7. Geen bijwerking (AE) hebben ervaren die verband houdt met het IMP en geassocieerd met een SAE definieert (vóór de tweede infusie)

Als de patiënt niet voldoet aan de infusiecriteria voorafgaand aan de eerste infusie, wordt de patiënt beschouwd als een screen-failure.

Als de patiënt niet voldoet aan de infusiecriteria voorafgaand aan de tweede infusie, of de infusie niet kan worden uitgevoerd binnen het tijdsbestek van het bezoek van dag 8 (± 2 dagen), zal de infusie niet worden uitgevoerd, maar moet het bezoek op dag 8 en verdere bezoeken volgens het protocol worden uitgevoerd. De gemiste infusie wordt niet vervangen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten met een van de volgende criteria worden niet in het onderzoek opgenomen:

1. Een MELD-Na-score > 35 hebben.
2. Onderliggende cirrose als gevolg van galaandoeningen.
3. Onderliggende cirrose als gevolg van auto-immuunhepatitis.
4. Een actieve bloeding op een niet-samendrukbare plaats of op een samendrukbare plaats die, in de mening van de onderzoeker een onaanvaardbaar risico vormt voor de deelname van de patiënt aan de studie.
5. Behandeling hebben gekregen voor bloedingscomplicaties tijdens de huidige ziekenhuisopname en een aanhoudend hoog risico op opnieuw bloeden dat, naar de mening van de onderzoeker, een onaanvaardbaar risico voor deelname van de patiënt aan het onderzoek.
6. Een volledige poortadertrombose.
7. Stollingsstoornissen gedefinieerd als:
 - fibrinogeen < 80 mg/dL
 - bloedplaatjes < $50 \times 10^3/\text{mm}^3$
8. Chronische dialysetherapie nodig.
9. Een cerebrovasculaire, myocardiale, arteriële trombotische gebeurtenis in de ledematen hebben gehad, of een voorgeschiedenis hebben gehad van zowel trombotische als hemorragische cerebrovasculaire voorvallen binnen 12 maanden voorafgaand aan de screening en niet als gestabiliseerd beschouwd door de onderzoeker.
10. Een voorgeschiedenis hebben van een myocardinfarct en/of hartfalen, met een ejectie fractiepercentage (EFR) $\leq 40\%$.
11. Niet in staat zijn om de gemiddelde bloeddruk (BP) > 60 mmHg te handhaven ondanks het gebruik van vasopressoren.
12. Ernstige pulmonale arteriële hypertensie gedefinieerd als gemiddelde pulmonale arteriële druk (MPAP) ≥ 45 mmHg (of rechterventrikel systolische druk ≥ 50 mmHg) met echocardiografie.
13. Hepatopulmonaal syndroom.
14. Mechanische beademing krijgen vanwege respiratoire insufficiëntie.
15. Een bekende of vermoede overgevoeligheid of allergie voor een van de bestanddelen van de HepaStem-verdunningsmiddel, dimethylsulfoxide (DMSO) of runderserumalbumine.
16. Een voorgeschiedenis van ernstige allergieën voor medicijnen en/of een voorgeschiedenis van ernstige anafylactische reacties.
17. Binnen 2 weken na randomisatie een ingrijpende invasieve procedure hebben ondergaan. Dit zijn open operaties (de juiste genezing van het litteken moet worden geverifieerd door de onderzoeker).
 - Leverbiopsie (transjugulair of percutaan), paracentese en transjugulair intrahepatische portosystemische shunt (TIPS) worden niet beschouwd als ingrijpende invasieve procedures.
18. Een eerdere orgaantransplantatie en/of behandeling met celtherapie gehad.
19. Door het orgaantoewijzingssysteem geaccepteerd als patiënt met de hoge

urgentiestatus.

20. Een actieve primaire of terugkerende kwaadaardige ziekte hebben (inclusief hepatocellulair carcinoom) of in remissie zijn van een klinisch significante maligniteit gedurende < 5 jaar.

- Patiënten met cervicaal carcinoom in situ dat is verwijderd zonder bewijs van een recidief of gemetastaseerde ziekte gedurende ten minste 3 jaar kunnen deelnemen aan het onderzoek.

- Patiënten met basaalcel- of plaveiselepitheeliale huidkankers die volledig gereseceerd zonder bewijs van recidief gedurende ten minste 3 jaar kunnen deelnemen aan de studie.

21. Krijgt immunosuppressiva, behalve glucocorticoïden.

- Patiënten die glucocorticoïden krijgen toegediend voor de behandeling van ernstige alcoholisten hepatitis kunnen deelnemen aan het onderzoek.

22. Een contra-indicatie hebben voor of niet bereid zijn om glucocorticoïden te gebruiken ter voorkoming van infusie-achtige reactie.

23. Aanhoudend positieve bloedkweken hebben ondanks 48 uur antibiotische therapie die duidt op ongecontroleerde bacteriële infectie.

24. Diagnose invasieve aspergillose.

25. Een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) hebben gehad.

26. Een voorgeschiedenis van hepatitis D-virusinfectie.

27. Vrouwen die zwanger kunnen worden en weigeren zeer effectieve anticonceptie te gebruiken?
methoden tijdens de studie.

28. Vrouwen die binnen 8 weken na aanvang deelname in de studie hormonale orale anticonceptie hebben gebruikt

29. Vrouwen die zwanger zijn (d.w.z. positieve bloed- of urine- β -hCG-test) of borstvoeding geven.

30. Heeft deelgenomen aan een ander interventioneel onderzoek binnen 4 weken na deelname aan het onderzoek, of deelname en/of onder follow-up in een andere interventionele klinische studie.

31. Een significante medische of sociale aandoening of handicap hebben die, naar het oordeel van de onderzoeker mening, kan interfereren met de optimale deelname van de patiënt aan of de naleving van het onderzoek procedures.

32. Zijn verbonden aan een instelling op grond van een bevel uitgevaardigd door de rechterlijke of de administratieve autoriteiten.

33. Medewerkers van de Sponsor of onderzoeker, of anderszins afhankelijk van hen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-09-2021
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen allogeen

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2021
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	EUCTR2019-003051-11-NL
CCMO	NL71942.000.19