

Gerandomiseerd, enkelblind, placebogecontroleerd multicenter fase III-onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van geëxpandeerde autologe, uit vet verkregen stamcellen (eASC*s) (Cx-401) voor de behandeling van een complexe perianale fistel bij de ziekte van Crohn.

Gepubliceerd: 23-09-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

De primaire doelstelling is het evalueren van de werkzaamheid van intralesionale toediening van eASC's (CX-401) wanneer deze toegevoegd wordt aan standaard chirurgische behandeling en drainage voor de behandeling van complex perianale fistels...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselstenose en -obstructie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35164

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FATT II

Aandoening

- Maagdarmselstenose en -obstructie

Synoniemen aandoening

ontsteking van de darm

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Cellerix S.A.
Overige ondersteuning: Cellerix

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: placebogecontroleerd, stamcellen, ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstelling is het percentage patiënten die van tevoren blootgesteld waren aan anti-TNF behandeling met volledige sluiting van de behandelde complexe perianale fistels in Week 24. Volledige sluiting van de fistels wordt gedefinieerd als:

- Afwezigheid van ettervorming via de externe opening van de fistel, spontaan en bij druk,
- Compleet herstel van huidvorming over de externe opening van de fistel (klinische beoordeling) en
- Afwezigheid van vloeistofophopingen >2 cm die rechtstreeks verband houden met de behandelde fistelgang zoals vastgesteld met MRI .

Klinisch gesproken moet volledige sluiting bevestigd zijn gedurende de Week 24 zowel als de Week 26 bezoeken.

Secundaire uitkomstmaten

Secundair:

- Veranderingen over tijd in de PDAI and CDAI tussen baseline, Week 12 en Week 24.
- Percentage van het volledige stel patiënten met volledige sluiting van hun behandelde complexe perianale fistels in Week 24. Volledige sluiting moet klinisch vastgesteld zijn in de Week 24 en Week 26 bezoeken.
- Percentage van de proefpersonen bij wie in Week 12 de externe openingen van de behandelde perianale fistels zijn gesloten na behandeling met eASC*s. Klinisch gezien moet de sluiting bevestigd worden tijdens de visite in week 10 en week 12.
- Percentage van de proefpersonen bij wie de afwezigheid van uitscheiding >2cm in Week 12 en Week 24 volgens MRI is aangetoond.
- Percentage van de proefpersonen bij wie in Week 12 en Week 24 een verslechtering of terugval van de ziekte van Crohn wordt geconstateerd. Dit wordt gedefinieerd middels een verslechtering in de CDAI totale score.
- Wijziging, na verloop van tijd, van de MRI Score of Severity (MSS) tussen baseline, Week 12 en Week 24.
- Beoordeling van de kwaliteit van leven op basis van de SF-36 vragenlijst.
- Percentage van de proefpersonen bij wie een operatieve ingreep voorkomen kon worden.

Veiligheidsvariabelen:

- Ongewenste bijwerkingen, ernstige ongewenste bijwerkingen: tekenen, symptomen en klinische diagnose, chirurgie.
- Klinisch relevantie variaties in lichamelijk onderzoek tijdens het onderzoek.

- Klinisch relevante variaties in vitale functies tijdens het onderzoek.
- Klinisch relevante variaties in laboratoriumwaarden tijdens het onderzoek.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Crohn is een chronische ontstekingsziekte van het maag-darmkanaal met een onbekende etiologie. Het wordt gekarakteriseerd door een focale of segmentele transmurale ontsteking die kan plaatsvinden in enig deel van de darmgang met incidentele granulatie vorming.

De cumulatieve incidentie van perianale fistels bij de ziekte van Crohn variëren tussen 20% en 50%. Perianale ziekte wordt geassocieerd met een hoge morbiditeit en met lokale pijn en etteren. Het heeft daardoor een heel negatieve impact op de kwaliteit van leven van patiënten die aan deze ziekte lijden.

Celtherapie gebaseerd op stamceltechnologie is een snelgroeiende geïntroduceerde techniek in verschillende gebieden van de geneeskunde, in het bijzonder door de introductie van volwassen stamcellen. Hierdoor zijn autologe transplantaties mogelijk waardoor afstotingsreacties en ethische kwesties worden voorkomen, zoals het geval is bij embryonale stamcellen.

Dit onderzoek is erop gericht de werkzaamheid en veiligheid van een nieuwe therapie met geëxpandeerde, uit vet verkregen stamcellen (eASC*s) te onderzoeken, om na te gaan of proefpersonen enige verbetering ervaren in de symptomen van de ziekte en de kwaliteit van leven. Van eASC*s wordt aangenomen dat ze in staat zijn het immuunsysteem selectief te beïnvloeden ter bestrijding van ontstekingen (normaal gesproken een verhoogd risico bij fistelvormende aandoeningen) en zo de aanzet geven voor het herstel van weefsel dankzij de natuurlijke herstellende eigenschappen van levende cellen.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is het evalueren van de werkzaamheid van intralesionale toediening van eASC's (CX-401) wanneer deze toegevoegd wordt aan standaard chirurgische behandeling en drainage voor de behandeling van complex perianale fistels bij patiënten met de ziekte van Crohn.

Onderzoekopzet

Een fase III, multicenter, gerandomiseerd, vergelijkend, enkelblind,

placebogecontroleerd onderzoek met evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van een nieuwe therapie van eASC*s in de behandeling van complexe perianale fistels bij patiënten met de ziekte van Crohn.

Zowel patiënten die van tevoren blootgesteld waren aan anti-TNF behandeling als patiënten die deze behandeling nog niet hebben ontvangen (anti-TNF naïeve), kunnen in het onderzoek worden opgenomen. Rekrutering stopt op zijn laatst als er 156 patiënten die van tevoren blootgesteld waren aan anti-TNF behandeling, in het onderzoek zijn opgenomen. Geen verdere patiënten worden dan gescreend, maar patiënten die al gescreend zijn op dat stadium kunnen in het onderzoek worden opgenomen als zij aan de studiecriteriën voldoen.

Indien ervan uit wordt gegaan dat 20% van de gescreende patiënten niet in het onderzoek worden opgenomen, worden er 198 anti-TNF blootgestelde patiënten gescreend. Dit percentage wordt gecontroleerd en zonodig aangepast door de loop van het onderzoek om een finaal aantal van 156 gerandomiseerde anti-TNF blootgestelde patiënten te halen.

Het aantal anti-TNF naïeve patiënten opgenomen in het onderzoek wordt beperkt tot 50. Het percentage is berekend op ongeveer 20%. Dat geeft als resultaat ongeveer 40 gerandomiseerde anti-TNF naïeve patiënten als aangenomen wordt dat er in deze groep hetzelfde percentage patiënten zal zijn die niet in het onderzoek worden opgenomen omdat ze niet aan de studiecriteriën voldoen.

Elke patiënt die voldoet aan die studiecriteriën wordt op een 1:1 ratio gerandomiseerd. De behandeling bestaat uit een locale intra-lesionale injectie van eASC*s in de fistel van 20 miljoen cellen, of placebo. Patiënten moesten aan de ziekte van Crohn hebben geleden gedurende de voorgaande 12 maanden met een CD Activiteitsindex (CDAI) score <220 gedurende de 14 dagen voor de eerste behandeling met het studiegeneesmiddel.

Bij baseline wordt bij alle proefpersonen een MRI gemaakt ter beoordeling van de aanwezigheid/afwezigheid van ophopingen >2 cm die in verband staan met de fistelgang. Alle proefpersonen ondergaan liposuctie ter verkrijging van een ASC-bank die in het kader van de onderzoeksbehandeling kan worden gebruikt. Als uit deze eerste liposuctie geen ASC*s kunnen worden verkregen, wordt de proefpersoon de mogelijkheid aangeboden een tweede liposuctie te ondergaan.

De fistelsluiting wordt tweekeer klinisch gedurende 2 opeenvolgende bezoeken, zowel 10-12 weken als 24-26 weken door een geblindeerd en een ongeblindeerd arts/chirurg beoordeeld. Ook worden de tegenwoordigheid/afwezigheid van ophopingen >2 cm, geassocieerd met de fistelgang, radiologisch beoordeeld door een geblindeerde radioloog in week 12 en week 24.

Proefpersonen in de ASC-groep bij wie in Week 12 incomplete fistelsluiting wordt vastgesteld, ontvangen een tweede dosis eASC*s (40 miljoen cellen). De patiënten in beide behandelingsgroepen worden gevolgd tot Week 26.

Proefpersonen uit beide groepen kunnen naar goeddunken van de onderzoeker gedurende de hele onderzoeksperiode worden behandeld met de standaardzorg.

Proefpersonen in de placebogroep bij wie in Week 26 incomplete fistelsluiting wordt vastgesteld, wordt de mogelijkheid geboden deel te nemen aan een afzonderlijk open-label eASC-protocol met één arm, mits er in het kader van dit protocol cellen van de betreffende patiënt zijn verkregen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tijdens visite -3 vindt liposuctie plaats. Tijdens visite 0 en 4b wordt het onderzoeksmiddel toegediend.

Inschatting van belasting en risico

Tot dusver zijn bij patiënten geen bijwerkingen bekend die zijn toe te schrijven aan het gebruik van stamcellen. De mogelijke langetermijngevolgen van deze celtherapie zijn niet bekend aangezien het een nieuwe behandeling betreft. Het is mogelijk dat zich gedurende de operatie en de dagen erna complicaties voordoen (zoals bloedingen, perianale abcessen of wondinfectie).

Tijdens het onderzoek zal bloed worden afgenomen voor verschillende tests. Het is mogelijk dat bij het afnemen enig ongemak wordt ervaren of dat zich bloeduitstorting, zwellingen en roodheid voordoen op de plek waar het bloed is afgenomen.

Voor het maken van MRI-scans zijn geen bijzondere risico's gemeld; er wordt immers geen straling gebruikt (in tegenstelling tot röntgenfoto's). Er zijn enkele gevallen van lichte duizeligheid bekend bij mensen die een bepaald gevoel van claustrofobie ervaren in de ruimte waar de scan wordt uitgevoerd. Dit is echter niet gebruikelijk. De test duurt doorgaans circa 30 minuten.

Contactpersonen

Publiek

Cellerix S.A.

Calle Marconi 1
28760 - Tres Cantos - Madrid
Spanje

Wetenschappelijk

Cellerix S.A.

Calle Marconi 1
28760 - Tres Cantos - Madrid
Spanje

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. Ondertekend toestemmingsformulier.
2. Patiënten die ten minste 12 maanden geleden zijn gediagnosticeerd met de ziekte van Crohn, overeenkomstig de geaccepteerde klinische, endoscopische, anatomisch/topografische en/of radiologische criteria.
Alleen in Frankrijk en Italië: Patiënten die ten minste 12 maanden geleden zijn gediagnosticeerd met de ziekte van Crohn, overeenkomstig de geaccepteerde klinische, endoscopische, anatomisch/topografische en/of radiologische criteria, niet responsief op conventionele therapie, inclusief anti-TNF.
3. De aanwezigheid van een complex perianale fistel met 3 of minder externe openingen vastgesteld door middel van MRI. De fistuleuze gangen die alleen zichtbaar zijn door middel van MRI worden niet geacht fistuleuze gangen te zijn, maar takken van de hoofdgang. Een complex perianale fistel wordt gedefinieerd als een fistel die aan één of meer van de volgende criteria voldoet:
 - Hoge fistel (hoog inter-sphincterisch, hoog trans-sphincterisch, extra-sphincterisch of supra-sphincterisch)
 - De aanwezigheid van 3 of minder externe openingen (gangen) geassocieerd met een complex perianale fistel.
4. Niet-actieve of mild-actieve luminale ziekte van Crohn gedefinieerd door een CDAI $\leq$ 220.
5. Patiënten van beide sekse en 18 jaar of ouder. Goede algemene gezondheidstoestand overeenkomstig de resultaten van de klinische historie en lichamelijk onderzoek.
6. Vrouwen van vruchtbare leeftijd met een negatief serum of urine zwangerschapstest (gevoelig tot 25 IU hCG). Zowel mannen als vrouwen moeten gebruik maken van een adequate geboortebeperkende maatregelen gedefinieerd door de onderzoeker.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De aanwezigheid van ernstige proctitis (prominente broosheid, spontane bloeding, veelvoudige erosies, diepe ulcers) of dominant actieve luminale ziekte die directe therapie vereist, vastgesteld door middel van rectosigmoidoscopie.
2. Patiënten met CDAI ≥ 220 .
3. Aanwezigheid van een abces of uitscheiding $> 2\text{cm}$, tenzij een complete chirurgische debridering van het gebied is uitgevoerd, inclusief drainage van de uitscheiding en een MRI scan die de afwezigheid van (overgebleven) abscessen voor randomisatie.
4. De aanwezigheid van seton draad. Indien aanwezig tijdens screening dan moeten deze verwijderd worden voor toediening van behandeling.
5. De aanwezigheid van >3 uitwendige openingen.
6. Rectale en/of anale stenosis.
7. Behandeling met infliximab of andere anti -TNF medicatie 8 weken voor toediening van cel behandeling.
8. Patiënten die 4 weken voor toediening van celbehandeling adalimumab toegediend hebben gekregen.
9. Behandeling met tracrolimus of cyclosporine 4 weken voor toediening van de celbehandeling.
10. Patiënten met HIV, HBV, HCV of treponema infectie.
11. Chronische persistente of tijdelijke bacteriële infectie. Lokale infecties tenzij succesvol behandelt voordat liposuctie plaatsvindt, zoals syfilis, brucellosis, tyfus, melioidosis, Q-koorts, meningitis of anders.
12. Nierbeschadiging gedefinieerd aan de hand van creatinine clearance lager dan 60 ml/min berekend middels de Cockcroft-Gault formule (zie appendix 1) of the volgende labwaarden:
Totale bilirubine $> 1.5 \times$ de bovengrens van de normaalwaarden (ULN)
AST en ALT $> 2.5 \times$ ULN
Serum creatinine > 1.5 ULN
13. Geschiedenis van alcohol misbruik of andere verslavende middelen, 6 maanden voorafgaand aan de inclusie.
14. Patiënten met een kwaadaardige tumor of patiënten met een geschiedenis van kwaadaardige tumoren.
15. Huidige of recente historie van abnormale ernstige progressieve ongecontroleerde leverfunctie, anemische, hepatische, hematologisch, gastrointestinale (uitgezonderd Crohn), endocriene, pulmonaire, cardiale, neurologische, psychiatrische of cerebrale aandoening.
16. Congenitale of verworven immunodeficiënties.
17. Bekende allergieën of hypersensitiviteit voor antibiotica inclusief, naar niet gelimiteerd tot penicilline, streptomycine, gentamicine, aminoglycoside; HSA; DMEM; materiaal van bovin; lokaal anestheticum, of gadolinium (MRI contrast vloeistof).
18. Contra-indicatie voor MRI (bijvoorbeeld door de aanwezigheid van pacemakers, heup vervanger of ernstige claustrofobie).
19. Liposuctie met extractie van tenminste 100cm^3 vet van de buikwand is technisch niet haalbaar of de patiënt stemt niet in met de procedure.
20. Grote operatie of een ernstige trauma in de afgelopen 6 maanden.
21. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

22. Patiënten die niet aan studieprocedures kunnen of willen voldoen.
23. Patiënten die op dit moment of 3 maanden voorafgaand aan registratie van deze studie, enig onderzoeksmiddelen hebben ontvangen.
24. Patiënten waarbij het onwaarschijnlijk is dat zij zich schikken naar studieprocedures.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Enkelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	27-02-2009
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen autoloog
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cx401
Generieke naam:	NAP

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	23-09-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

	Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2010
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	EUCTR2008-004286-25-NL

Register

CCMO

ID

NL24602.000.08