

Een prospectieve, gerandomiseerde, open-label, multicentrische studie met parallelle groepen om aan te tonen dat een matrix-geïnduceerde implantatie van autologe chondrocyten (MACI® Implantaat) effectiever is dan het toepassen van artroscopische microfractuur voor de behandeling van symptomatische articulaire kraakbeendefecten in de femorale condylus met inbegrip van de trochlea.

Gepubliceerd: 12-03-2008 Laatst bijgewerkt: 11-05-2024

Het doel van deze studie is het wetenschappelijk aantonen van de effectiviteit en veiligheid van MACI® Implant bij het behandelen van patienten (met een leeftijd van 18 tot 55 jaar) met articulaire kraakbeen defecten in de knie, en het effect (goed...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36974

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SUMMIT studie

Aandoening

- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

knieblessure, kraakbeen aandoening

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Genzyme

Overige ondersteuning: Genzyme Europe B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Autologe Chondrocyten Implantatie, Femorale Condyle., Kraakbeendefecten, Microfracture

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het verschil in KOOS Pain en KOOS Sport & Recreation score tussen screening en week 104.

Secundaire uitkomstmaten

- Histologische evaluatie van de controle biopten
- MRI beoordeling op basis van parameters met betrekking tot het structurele herstel op baseline, week 52 en week 104
- Mate van respons gebaseerd op KOOS Pain en KOOS Sport & Recreation (proportie van patiënten met minimaal 10 punten vooruitgang in Week 104 ten opzichte van baseline.
- Treatment Failures: proportie treatment failures uit elke groep op week 104
- Verschil tussen baseline en week 104 in de rest van de KOOS parameters.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een articulaire kraakbeen defect is schade aan het kraakbeen in een gewricht, veroorzaakt door een acute beschadiging, progressieve degeneratie of een kraakbeen ziekte. Dit kan voorkomen in een breed scala aan hevigheid: variërend van kleine acute beschadigingen die niet direct symptomatisch zijn, tot grotere meer chronische beschadigingen die wel symptomatisch zijn en uit zichzelf niet goed helen.

Huidige behandelingsstrategieën zijn afgestemd op factoren als demografie en voorgeschiedenis van de patiënt, karakteristieken van de defecten en algemene gewrichtskarakteristieken. Deze behandelingen bestaan uit beenmerg stimulatie technieken (MST*s) zoals boren, afschaven en microfracture waarbij een gat in het onderliggende bot wordt geboord om bloeden vanuit het beenmerg in het defect te stimuleren. De meest gebruikte techniek is microfracture, die de voorkeur verdient omdat hij minder schade veroorzaakt en een meer precieze gecontroleerde botperforatie mogelijk maakt.

Autologe Chondrocyt Implantatie (ACI) is de basis voor MACI® Implant, het autologe gekweekte chondrocyten product van Genzyme. Voor deze procedure wordt een biopt genomen van het kraakbeen tijdens een chirurgische ingreep. Dit biopt wordt verstuurd naar een celverwerkingslocatie waar de kraakbeencellen geïsoleerd worden van het weefsel, en de mogelijkheid krijgen te vermeerderen gedurende een aantal weken. De vermeerderde cellen worden vervolgens op een varkens collageenmembraan geplaatst om verder te groeien tot het MACI Implant. Tijdens een vervolgooperatie wordt het implantaat in het defect geplaatst.

Verschillende studies hebben uitgewezen dat MACI Implant een goede behandeling is voor kraakbeen defecten, en dat de mate van heling en de kwaliteit van het nieuwe kraakbeen hoog is ten opzichte van andere technieken. Het doel van deze studie is het vergelijken van de effectiviteit en veiligheid van MACI Implant met artroscopische microfracture op kraakbeendefecten in de knie. Deze studie wordt uitgevoerd omdat we momenteel niet weten welke van deze behandelingen effectiever en veiliger is.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is het wetenschappelijk aantonen van de effectiviteit en veiligheid van MACI® Implant bij het behandelen van patiënten (met een leeftijd van 18 tot 55 jaar) met articulaire kraakbeen defecten in de knie, en het effect (goed of slecht) van MACI Implant vergelijken met een microfracture behandeling.

Onderzoeksopzet

Tijdens een screening visite worden de patiënten gecontroleerd op geschiktheid

voor de studie en gevraagd verschillende vragenlijsten in te vullen over kniepijn en hun algemene gezondheid. De volgende procedures vinden plaats tijdens de screening visite: 1) Opnemen van de medische geschiedenis; 2) Toepasselijke röntgenfoto's (wanneer deze niet al in de afgelopen 3 maanden genomen zijn); 3) Een lichamelijk onderzoek, inclusief onderzoek van de knie; 4) Collectie van urine voor een zwangerschapstest (alleen vrouwen die nog kinderen kunnen krijgen) 5) Vragen over medicaties; 6) Vragenlijsten met betrekking tot knie problemen; 7) MRI (magnetic resonance imaging) van de knie.

Alle patiënten die aan de screening criteria voldoen ondergaan na ongeveer 6-8 weken een index-artroscopie, waarbij de karakteristieken van het defect worden geëvalueerd. Wanneer het defect aan de vereiste criteria voldoet wordt er een biopt afgenomen en wordt de patiënt gerandomiseerd tot MACI® Implant of microfracture. De bipten worden verstuurd naar een instelling van Genzyme voor de vervaardiging van het MACI Implant product, en na 4-8 weken wordt het product bij de MACI patiënten tijdens een arthrotomie ingebracht. De microfracture procedure wordt tijdens de index artroscopie uitgevoerd, en de bipten van deze patiënten worden bewaard voor eventuele latere behandeling. De patiënten worden gevraagd een rehabilitatie programma te volgen, en hun naleving van dit programma wordt gecontroleerd. Patiënten worden op week 6, 12, 24, 36, 52, 78 en 104 gezien tijdens een visite en ondervraagd voor veiligheid en effectiviteit. Na 2 jaar wordt een tweede artroscopie uitgevoerd voor het afnemen van een controle biopt van het kraakbeen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten ondergaan een artroscopie aan het begin en aan het einde van de studie voor het afnemen van een biopt. De eerste voor het verkrijgen van kraakbeencellen voor vervaardiging van het MACI-implantaat. De tweede ter controle van het herstel van het kraakbeendefect na een periode van 2 jaar. De patiënten gerandomiseerd tot MACI® Implant ondergaan bovendien een artrotomie voor het implanteren van het MACI-implantaat. Patiënten gerandomiseerd naar microfracture ondergaan de microfracture behandeling ten tijde van de index artroscopie.

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke risico's die gepaard gaan met het afnemen van bloed zijn: lichte pijn, kneuzing, flauwvallen, misselijkheid en een klein risico op infectie op de plaats van de prik.

De risico's die aan het maken van röntgenfoto's zijn verbonden, zijn zeer gering. Gemiddeld worden we elke 10 dagen blootgesteld aan een hoeveelheid natuurlijke straling (bijvoorbeeld van de zon) die vergelijkbaar is met de hoeveelheid die vrijkomt bij één röntgenfoto.

Mogelijke risico's die gepaard gaan met de operaties zijn: infecties, pijn, kneuzingen, bloedingen, vorming van een bloedprop of abnormale weefselverbindingen, bloeding in het gewricht en zwelling van het gewricht.

Mogelijke risico*s die gepaard gaan met MRI: interferentie met interne apparaten als pacemakers, medicatie pomp of metalen pinnen. Patiënten worden vooraf ondervraagd of er dergelijke apparatuur in hun lichaam aanwezig is. Mogelijke risico*s die gepaard gaan met de MACI® Implant: infecties, niet slagen van het fixeren van het implantaat, onvoldoende verzachten van de klachten. In eerdere studies kwam slechts in enkele gevallen wildgroei van het geïmplanteerde kraakbeen, of loslaten van het membraan van het gewricht voor. Mogelijke risico*s voor vrouwelijke patiënten: de procedures in deze studie kunnen effect hebben op een embryo of foetus. Vrouwen worden dan ook gevraagd niet zwanger te worden tijdens de studie.

Contactpersonen

Publiek

Genzyme

Gooimeer 10
1411DD Naarden
NL

Wetenschappelijk

Genzyme

Gooimeer 10
1411DD Naarden
NL

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)

Inclusie criteria tijdens screening:

1. De patiënt verleent schriftelijke toestemming voor deelname en is in staat de taal en de inhoud van het studiemateriaal te begrijpen. Daarnaast begrijpt de patiënt dat hij/zij zich dient te houden aan afspraken voor nacontroles en een rehabilitatieprogramma dient te volgen. De patiënt is eveneens bereid de noodzakelijke informatie te verstrekken tijdens de geplande onderzoeken.
2. De patiënt heeft een symptomatisch focaal kraakbeendefect met een KOOS Pijn score van < 55 .
3. De patiënt is achttien jaar of ouder, maar niet ouder dan 55 jaar.
4. De patiënt stemt ermee in een bloedmonster af te staan op het moment dat er tijdens de diagnostische artroscopie een kraakbeenbiopt wordt genomen. Dit bloedmonster wordt getest op HIV-1, HIV-2, hepatitis B, hepatitis C en syfilis.

Inclusie criteria tijdens Artroscopie:

1. De patiënt heeft minimaal één focaal kraakbeendefect op de femorale condylen, inclusief de trochlea, geclassificeerd als graad III of IV volgens de gemodificeerde Outerbridge-criteria, die met dezelfde chirurgische ingreep kan worden behandeld als is vastgesteld bij de randomisatie. N.B.: gelijktijdige defecten aan de patella of tibia die volgens de Outerbridge-criteria zijn geclassificeerd als graad I of II zijn acceptabel mits deze onbehandeld blijven (of alleen door middel van debridement worden behandeld) ten tijde van de artroscopie en/of de artrotomie.
2. Bij de patiënt is voorafgaand aan de randomisatieprocedure en de behandeling een kraakbeenlaesie vastgesteld door middel van een artroscopie waarbij ten minste één defect een omvang heeft van $\geq 3,0 \text{ cm}^2$ en zich op de femorale condylen en/of de trochlea bevindt (inclusief aan osteochondritis dissecans gerelateerde laesies die geen bottransplantatie vereisen).
3. De knie van de patiënt is stabiel (d.w.z. de achterste en de voorste kruisbanden dienen vrij te zijn van laxitas en zowel stabiel als onbeschadigd te zijn). Ingrepen voor herstel of reconstructie van gewrichtsbanden zijn toegestaan wanneer deze voorafgaand of gelijktijdig met de artroscopie en/of artrotomie worden uitgevoerd.
4. De meniscus van de patiënt is onbeschadigd of nog gedeeltelijk intact (ten minste 50% van de meniscus dient nog aanwezig en functioneel te zijn). Herstellende ingrepen of meniscusresectie mogen ofwel gefaseerd ofwel gelijktijdig met de herstellende ingreep aan het kraakbeen worden uitgevoerd, mits de chirurg kan bevestigen dat er na de correctieve ingreep nog ten minste 50% van de meniscus aanwezig en functioneel zal zijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie criteria tijdens screening:

1. De patiënt heeft in de 6 maanden voorafgaand aan de screening een operatie aan het kniegewricht ondergaan (met uitzondering van een diagnostische artroscopie).
2. De patiënt heeft een symptomatische aandoening aan het skeletspierstelsel in de onderste

ledematen die het vaststellen van de werkzaamheid van de behandeling van het desbetreffende kniegewricht zou kunnen belemmeren.

3. De patiënt behoeft een totale meniscectomie of een allograft van de meniscus in het desbetreffende kniegewricht, of heeft dergelijke ingrepen in het verleden ondergaan, of de patiënt heeft een *bucket handle*-scheur of een flapscheur die een meniscectomie vereist waarbij meer dan 50% van de meniscus moet worden verwijderd.
4. De patiënt heeft een malalignement, waarbij het alignement tussen tibia en femur of tussen patella en femur door middel van osteotomie moet worden gecorrigeerd. Het vrijmaken van het retinaculum is toegestaan voor het corrigeren van malalignement van de patella.
5. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van osteoartritis (in stadium 3 of 4 volgens de criteria van Kellgren & Lawrence) in het desbetreffende kniegewricht, vastgesteld door middel van toepasselijke röntgenfoto's genomen tijdens het screeningsbezoek of in de 12 weken voorafgaand aan screening.
6. De patiënt heeft gelijktijdig een inflammatoire ziekte of een andere aandoening die de gewrichten aantast (bijv. reumatoïde artritis, metabole botziekten, psoriasis, jicht, symptomatische chondrocalcinose).
7. Bij de patiënt is in het jaar voorafgaand aan de screening septische artritis vastgesteld.
8. De patiënt wordt op dit moment behandeld voor een maligniteit of is hier in de afgelopen 5 jaar voor behandeld, met uitzondering van niet-melanome huidkanker.
9. Van de patiënt is bekend dat hij/zij anafylactische reacties vertoont op gentamicine of een van de middelen die worden gebruikt bij de ontwikkeling en het gebruik van het MACI-implantaat.
10. Patiënten die, naar mening van de onderzoeker, significante medische of psychologische problemen hebben die uitsluiting van deelname rechtvaardigen. Onder significante problemen vallen o.a.:
 - * Een aandoening die mogelijk een negatieve uitwerking heeft op het intra- en postoperatieve verloop, zoals
 - aandoeningen die het wondgenezingsproces ernstig zouden kunnen belemmeren (bijv. een perifere vasculaire aandoening (PVD));
 - aandoeningen die de mogelijkheden van de patiënt om zich aan het rehabilitatieprogramma te houden beperken (bijv. instabiele of slecht onder controle gehouden angina);
 - een actieve infectie, inclusief onverklaarbare koorts (lichaamstemperatuur > 38,1°C), of een antibioticakuur binnen één week voorafgaand aan de screening.
 - * Een aandoening die de beoordeling van het postoperatieve functioneren van de knie door de patiënt mogelijk aanzienlijk zou kunnen bemoeilijken, zoals
 - PVD met symptomatische claudicatio.
 - * Een aandoening, van psychiatrische of andere aard, die de patiënt zou kunnen beletten toestemming te verlenen, regelmatig nacontrolebezoeken af te leggen of zich aan een aspect van de studie te houden.
 - * Bij de patiënt is op dit moment sprake van drugs- of alcoholmisbruik of de kans is groot, naar mening van de onderzoeker, dat de patiënt zich niet aan het protocol zal houden.
11. De patiënt heeft in de 3 maanden voorafgaand aan de screening experimentele geneesmiddelen of apparaten gebruikt.
12. Vrouwen die ten tijde van de screening zwanger zijn of borstvoeding geven (patiënten moeten ermee instemmen dat zij maatregelen nemen om een zwangerschap te voorkomen

in de periode tussen de screening en de chirurgische ingreep, d.w.z. een artroscopie voor patiënten die zijn gerandomiseerd voor een behandeling op basis van microfractuur en een artrotomie voor patiënten die zijn gerandomiseerd voor een behandeling met een MACI-implantaat).

13. Patiënten die zijn verwikkeld in een juridische procedure om compensatie te krijgen voor letsel of aandoeningen aan het skeletspierstelsel.;Exclusie criteria tijdens artroscopie:

1. De patiënt heeft een of meerdere defecten aan de patella of tibia die volgens de gemodificeerde Outerbridge-criteria als graad III of IV worden geclassificeerd.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	24-07-2008
Aantal proefpersonen:	90
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen autoloog
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MACI® Implantaat
Generieke naam:	Matrix-geïnduceerde Autologe Chondrocyten Implantatie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-03-2008

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-05-2008

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-07-2008

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-01-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-07-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-11-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-11-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum:	01-12-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2010
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:	01-02-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2011
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	EUCTR2006-004817-16-NL
CCMO	NL20044.000.08