

Stamcel therapie in ischaemische niet behandelbare cardiale ziekte - Science.

Subtitel: Allogene uit vetweefsel afkomstige stromale/stamcel therapie in patiënten met ischaemisch hartziekte en hartfalen

Gepubliceerd: 28-10-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Het huidige doel is om een multicenter dubbel geblindeerde placebo gecontroleerde therapie met stamcellen verkregen uit vetweefsel (ASC) uit te voeren in patiënten met ischemisch hartfalen om de regeneratieve capaciteit van ASC behandeling te...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Falen van de hartfunctie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47824

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SCIENCE

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

ischaemische hartfalen, slechte pompfunctie van het hart tgv afsterven hartcellen door zuurstoftekort

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Rigshospitalet Copenhagen University Hospital, Capital Region of Denmark

Overige ondersteuning: Europese unie grant No 643478; Horizon 2020

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Allogene uit vetweefsel afkomstige stromale/stamcel therapie, chronisch, ischaemisch hartfalen, oud myocardinfarct

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

verandering in linker ventrikel eind systolische volume (ESV) tussen behandeling met ASC en placebo. Dit zal echocardiografisch worden vastgesteld.

Secundaire uitkomstmaten

-veiligheid geëvalueerd door de meting van de vorming van allogene antilichamen en bloedafnames 1, 3, 6 en 12 maanden na de behandeling

-veranderingen in de linker ventrikel ejectiefractie (LVEF), eind-diastolische volume en myocardiale massa bij 6 maanden follow-up. De veranderingen in linker ventrikel functie wordt gemeten met echocardiografie (ECHO), computertomografie (CT) en/of MRI. LVESV is een veel gebruikte maat voor de functionele status van het linker ventrikel en is superieur aan LVEF voor de voorspelling van overleving bij patiënten met LVEF dan 50%

-veranderingen in NYHA, CCS

-Kansas City Cardiomyopathie Vragenlijst, Seattle Angina Questionnaire

-6 min looptest

-aanvullende echocardiografische parameters (Global strain%, linker atrium

volume, e', s')

-NT-pro-BNP

-Daarnaast zal de veiligheid van allogenic adipose derived stem cells

(CSCC_ASCs) met betrekking tot de incidentie en ernst van ernstige ongewenste voorvallen (SAR) en vermoedelijke ongerelateerde ernstige bijwerkingen (SUSAR) worden geëvalueerd na 12 maanden follow-up. Een gecombineerde eindpunt van

1. overlijden, hospitalisatie voor verergering van hartfalen inclusief

inbrengen van een bi-ventriculaire pacemaker, ziekenhuisopname als gevolg van ventriculaire tachycardie of fibrillatie 1, 2 en 3 jaar na de behandeling

2. overlijden, ziekenhuisopname tgv cardiovasculaire redenen, hospitalisatie

voor verergering van hartfalen inclusief inbrengen van een bi-ventriculaire pacemaker, ziekenhuisopname als gevolg van ventriculaire tachycardie of

fibrillatie 1, 2 en 3 jaar na de behandeling

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ischemische hartziekte (IHZ) veroorzaakt door coronair lijden is de meest voorkomende doodsoorzaak met elk jaar meer dan 17 miljoen doden wereldwijd en is een belangrijke oorzaak van ziekenhuisopnames in geïndustrialiseerde landen (World Health Organisation, 2011).

Door een vergrijzende populatie zal de toename in morbiditeit zorgen voor oplopende kosten in de gezondheidszorg. Conventionele therapieën hebben de mortaliteit van IHZ en/of hartfalen significant verlaagd, echter heeft dit gezorgd voor een toename in het aantal patiënten met chronische IHZ en/of hartfalen zonder verdere behandelopties.

Derhalve is er behoefte aan nieuwe, effectieve therapieën om de kwaliteit van leven en overleving van patiënten te verbeteren en de kosten van de gezondheidszorg te beperken. Stamceltherapie is een alternatieve behandel

methode bij patiënten met ischemische hartziekten waarvoor geen therapeutische opties meer zijn.

Om een nieuwe klinische therapie met stamcellen te implementeren en toe te passen op alle potentiële kandidaten moeten veiligheid en effectiviteit hand in hand gaan met de uitvoerbaarheid; het moet logistiek eenvoudig zijn om een behandeling aan te vragen en uit te voeren. Er zijn echter vele logistieke obstakels in de huidige klinische modellen voor stamceltherapie binnen de cardiologie.

Momenteel worden als therapie bij patiënten met ischemisch hartfalen autologe stamcellen het meest gebruikt. Het is echter bekend dat er tussen patiënten grote variatie bestaat in de eigenschappen en proliferatiesnelheid van de verkregen cellen. Daarom is het moeilijk om in klinische studies een patiënt te behandelen met een standaard (geprotocolleerde) hoeveelheid cellen. Daarbij is het een logistieke uitdaging om een behandeling in te plannen vanwege grote variatie in benodigde cel productie tijd.

De Advanced Therapy Medicinal Product (ATMP) regelgeving is aanzienlijk toegenomen in de afgelopen jaren. Op dit moment zijn er slechts een paar centra binnen de Europese Unie met ATMP gekeurde cel productie faciliteiten. In combinatie met het gebruik van autologe stamcellen leidt dit tot transportatie problemen op administratief, logistiek en financieel gebied.

Het doel van ons project is het ontwikkelen van een nieuw stamcel behandelingsprotocol (intra-myocardiale injectie van allogene stamcellen verkregen uit vetweefsel (ASCs), vervaardigd volgens ATMP regelgeving), dat qua logistiek eenvoudig te implementeren is in de klinische praktijk. Dit zal bereikt worden doordat het protocol de talrijke logistieke hindernissen (transport van weefsels en cellen, mis-match tussen cel product en de klinische toestand van de patiënt, en de beschikbaarheid van de patiënten, getraind personeel en katheterisatie faciliteiten) weet te elimineren.

Onze verwachting is dat intra-myocardiale injectie van ASCs de kwaliteit van leven en overleving kan verbeteren bij patiënten met chronische IHZ en/of hartfalen en de kosten van de gezondheidszorg kan beperken.

Het SCIENCE project streeft na dat stamceltherapie middels ASCs een onderdeel wordt van de standaard zorg in het ziekenhuis voor patiënten met ernstig hartfalen als gevolg van coronaire hartziekte. Het project borduurt voort op de bewezen veiligheid en werkzaamheid van mesenchymale stromale celtherapie in klinische fase I en II studies bij patiënten met coronaire hartziekten en hartfalen, uitgevoerd door leden van het consortium (Friis 2011 Haack-Sørensen 2013 Mathiasen 2012, 2013, Qayyum 2012, Tendera 2009, Gyöngyösi 2009, Vrtovc 2013, 2013, Heeger 2012).

Het doel van deze studie is tevens aantonen dat stamcel therapie niet alleen effectief en veilig is, maar ook een toegankelijk, uitvoerbaar en economisch

verantwoorde optie voor patiënten met IZH en ernstig hartfalen.

Doel van het onderzoek

Het huidige doel is om een multicenter dubbel geblindeerde placebo gecontroleerde therapie met stamcellen verkregen uit vetweefsel (ASC) uit te voeren in patiënten met ischemisch hartfalen om de regeneratieve capaciteit van ASC behandeling te onderzoeken.

Het uiteindelijke doel van dit onderzoek is om aan te tonen dat stamceltherapie middels ASCs een effectieve en veilige therapeutische optie is. Verder willen we aantonen dat deze vorm van therapie ook toegankelijk, haalbaar en economisch verantwoord is voor patiënten met ischemische hartziekte en/of ernstig hartfalen.

Uiteindelijke doel is om goedkeuring bij de European Medicines Agency te verkrijgen om stamceltherapie middels ASCs een onderdeel wordt van de gevestigde en erkende standaard zorg in het ziekenhuis voor patiënten met ernstig hartfalen als gevolg van coronaire hartziekte in Europese landen.

Onderzoeksopzet

Patiënten zullen volgens een 2:1 randomisatie worden geïncludeerd voor behandeling met ASC danwel placebo.

Behandelgroep:

NOGA mapping guided injectie van 100 miljoen allogene stamcellen verkregen uit vetweefsel (ASC) middels MYOSTAR injectie catheter.

Control group:

NOGA mapping guided injectie van placebo (saline) middels MYOSTAR injectie catheter.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandelgroep: NOGA mapping guided injectie van 100 miljoen allogene stamcellen verkregen uit vetweefsel (ASC) middels MYOSTAR injectie catheter. Controle groep: NOGA mapping guided injectie van placebo (saline) middels MYOSTAR injectie catheter.

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

Patiënten zullen worden blootgesteld aan de volgende handelingen:

5 maal echocardiografie

2 maal CT en/of MRI van het hart

5 maal NYHA and CCS classificatie

5 maal Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, Seattle Angina Questionnaire and EQ-5d Questionnaire
Routine onderzoeken zoals lichamelijk onderzoek en ECG
8 maal bloedafnames (ca 20 ml)
5 maal 6 min looptest
5 keer de registratie van ernstige bijwerkingen (SAR) en vermoedelijke ongerelateerde ernstige bijwerkingen (SUSAR)
1 maal NOGA mapping geleide injectie van allogene stamcellen verkregen uit vetweefsel (ASC) / placebo met MYOSTAR injectiekatheter

Risico:

Afgaand op eerder uitgevoerde klinische trials met allogene mesenchymale stamcellen en ASCs is de verwachting dat er geen bijwerkingen zullen optreden bij het gebruik van het allogene CSCC_ASC product.
Overige risico's voor de patient zijn gerelateerd aan het aanvullend onderzoek hierboven vermeld en worden als laag ingeschat.

Contactpersonen

Publiek

Rigshospitalet Copenhagen University Hospital, Capital Region of Denmark

Blegdamsvej 9
Copenhagen 2100
DK

Wetenschappelijk

Rigshospitalet Copenhagen University Hospital, Capital Region of Denmark

Blegdamsvej 9
Copenhagen 2100
DK

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. Leeftijd tussen de 30 en 80 jaar
2. Getekende informed consent
3. Chronische stabiele ischaemisch hartlijden
4. Symptomatisch hartfalen (NYHA II-III)
5. LVEF $\leq$ 45%, echocardiografisch, met CT of MRI vastgesteld
6. Plasma NT-pro-BNP $>$ 300 pg/ml ($>$ 35 pmol/L)
7. Maximaal getolereerde hartfalen medicatie
8. Hartfalen medicatie ongewijzigd 2 maanden voor inclusie/tekenen informed consent. Veranderingen in diuretica worden geaccepteerd.
9. Geen optie voor percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass graft (CABG)
10. Patienten die PCI danwel CABG binnen 6 maanden van inclusie hebben ondergaan moeten een nieuwe angiografisch onderzoek ondergaan; tijdsframe: minder dan 1 maand voor inclusie of tenminste 4 maanden na interventie om restenose uit te sluiten
11. Patienten kunnen niet worden geincludeerd tot 3 maanden na implantatie van een cardiac resynchronisation therapy device (CRTD) en tot 1 maand na een ICD unit.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Hartfalen (NYHA I of IV)
2. Acuut coronair syndroom met acute reservibele elevatie van CKMB of troponine, beroerte of transient cerebrale inschaemie binnen 6 weken van inclusie. Constant verhoogde troponine vanwege nierfalen, hartfalen etc. zijn geen reden voor exclusie.
3. Andere revascularisatie therapie binnen 4 maanden van onderzoek
4. Als er klinische noodzaak is behoort patient coronairangiografie voor inclusie te krijgen
5. Matig tot ernstige artaklepstenose (klepoppervlak $<$ 1.3 cm²) of kleplijden met optie tot operatie of interventionele therapie.
6. Aortaklep vervanging met een kunst hartklep. Echter een trans septale behandeling kan overwogen worden bij deze patienten.

7. Als de patient een verwachte kandidaat is voor een MitraClip vanwege mitraalklep insufficiëntie in de 12 maand FU periode.
8. Verminderde inspanningscapaciteit tgv andere redenen zoals: obstructieve pulmonaire ziekte (COPD) met een geforceerde expiratoire volume (FEV) <1 L/min, matige tot ernstige claudicatio of morbide obesitas
9. Klinisch significante anemie (hemoglobine < 6 mmol/L), leukopenie (leucocyten < 2 10⁹/L), leucocytose (leucocyten > 14 10⁹/L) or thrombocytopenie (thrombocyten < 50 10⁹/L)
10. Verminderde nierfunctie (eGFR < 30ml/min)
11. Linker ventrikel thrombus
12. Behandeling met anticoagulantie dat niet (tijdelijk) gestaakt kan worden gedurende stamcel injecties. Patienten mogen bloedplaatjesremmers continueren.
13. Patienten met verminderde immuunrespons of bekende anti-HLA antistoffen
14. Voorgeschiedenis met maligniteiten binnen vijf jaar van inclusie of vermoeden tot maligniteit - uitzondering is behandelde huidkanker anders dan melanomen
15. Zwangere vrouwen
16. Andere experimentele behandeling binnen vier maanden van de baseline onderzoeken
17. Participatie in andere interventie trials.
18. Levensverwachting korter dan 1 jaar
19. Bekende overgevoeligheid voor DSMO, penicilline en streptomycine

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	06-04-2017

Aantal proefpersonen: 20
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Generieke naam: Somatische cellen allogeen

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-10-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-01-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-09-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-09-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-08-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-12-2018
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2020
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	EUCTR2015-002929-19-NL
CCMO	NL54174.000.15