

Study with stem cells from allogenic adipose tissue, in patients with HIV infection.

<b>State</b>	<b>Type participants</b>	<b>Age Ranges</b>
Recruiting	Population especially vulnerable , Patient	Older than 64 , Adults (18 - 64)
<b>Gender</b>	<b>Phases</b>	<b>Participants</b>
	Phase I , Phase II	

## Information

### Identifier

2014-000307-26

### Investigated Disease

Infection for HIV

### Scientific Title

Clinical trial Phase I/II, test of concept, double blind, randomized, controlled with placebo, to evaluate the safety and efficiency of the treatment with expanded adult mesenchymal stem cells from allogenic adipose tissue, in patients with HIV infection with controlled viral load and immunological discordant response.

### Summary

15-30% of patients with HIV-1 (HIV) treatment have a discordant immune response (DIR), lacking a significant immune recovery despite continued control of viremia, being a persistent immune activation and an aberrant inflammation (Alp) one of the main factors involved. These patients show a higher rate of morbi-mortality associated with neoplasia, cardiopathies and AIDS events, the more likely with lower CD4 counts, and there are currently no therapeutic alternatives. Furthermore, mesenchymal stem (MSC) cells have shown, both in vitro and in vivo, to modulate the function of T, B, NK and dendritic cells, and to stimulate regulatory T lymphocytes resulting a change from a proinflammatory effect to an anti-inflammatory response. MSCs infusion has been used successfully in patients with conditions such as graft versus host disease and autoimmune disorders that do not respond to treatment. Only one clinical trial has been published in patients with HIV and DIR using MSCs obtained from umbilical cord, in which a considerable increase of T CD4 lymphocytes, both naïve and memory T cells, is observed as well as an increase in specific anti-HIV immune response and a significant decrease of Alp, with no adverse events or changes in the control of viremia. We propose the conduction of a phase I / II, proof of concept, double blind, randomized, placebo-controlled clinical trial, in which the safety and efficacy of 4 infusions of allogenic MSCs from adipose tissue will be assessed for the immune recovery in 15 patients with HIV and RID. The following endpoints will be analysed: incidence of adverse events and opportunistic infections, evolution of CD4 and CD8 levels; and secondary variables: cellular and soluble markers of evolution of Alp, changes in proviral DNA integrated in PBMCs and CD4 , specific anti-HIV immune response, viremia levels and microbial translocation.

---

## Main Objective

1. To evaluate the safety of the intravenous infusion of 4 doses of allogenic mesenchymal stem cells from adipose tissue (ASC), in patients with infection for HIV and immunological discordant response.
2. To evaluate the efficiency of the intravenous infusion of 4 ASC's doses in the immunological recovery after 3 monthly cycles of CeTMA's infusion and 1 additional infusion in week 20 in patients with infection for HIV and immunological discordant response.

---

## Primary Endpoints

Safety: - Incidence of adverse events grade 3 and 4, "Division of aids table for grading the severity of adult and pediatric adverse events". Publish Date: December, 2004. - Incidence of opportunistic diseases. Efficacy: - Changes in the recount of CD4 + T / ul and CD4 + / CD8 + over 48 weeks.

---

## Temporary moments of secondary assessment

96 weeks

---

## Secondary Objective

To analyze the evolution of the following parameters throughout 1 year after 4 ASC's infusions (1 x 3 monthly infusion plus an additional infusion in week 20)

1. Cellular and soluble markers of AII.
2. Changes on proviral load in PBMCs.
3. To evaluate the relation between the changes in the cell counts of lymphocytes T CD4 + and his % percentages with those observed in the AII markers.

---

## Secondary Endpoints

1. Identification and recount of different cell subpopulations CD4 +, CD8 +, NK and ? ? . 2. Phenotype of different cell subpopulations 3. Soluble mediators. 4. Specific immune response against HIV-1 5. Quantitation of HIV-1 viremia. 6. Quantification of proviral DNA. 7. Microbial translocation.

---

## Temporary moments of secondary assessment

96 weeks

---

## Criteria of inclusion

1. HIV- 1 infection 2. Both sex > 18 years old
  3. In antirretroviral treatment
  4. HIV viral load < 50 copies/ml during > 1 year
  5. CD4+ value < 350/?l
  6. Immunological discordant response (IDR) defined as:
    - increase <75 or <150 CD4 + / µl after one or two years of undetectable viral load, respectively with the basal situation
    - , or - recount of CD4 + <350/?l after 3 years of anti-retroviral treatment and undetectable viral load (<50 copias/ml) ? 1 year.
  7. Written inform consent form from the patients.
  8. Commitment to use a contraceptive method with proved efficiency in men and women during the duration of the
-

clinical trial

### Criteria of exclusion

1. Pregnancy, lactation, or refusal to use contraceptive methods with proved efficiency in men and women.
2. Opportunists infections in treatment
3. Active coinfections for virus B and C of the hepatitis
4. Stages C of liver cirrosis, according to Child Plugh classification.
5. Portal hypertension and / or hypersplenism of any etiology
6. Presense of malignant neoplasm.
7. Treatment in the last twelve months with steroids, inmunomodulators, interferon, chemotherapy or any treatment that could reverberate in the number of CD4.
8. Any analytical alteration degree 3 or 4 (scale AIDS Clinical Trials Group), confirmed, in the previous blood test taken before the ASC's first infusion.

## Calendar

Authorization	Start of Test	End of test	Last Update
09/06/2016	08/02/2017	No aportado	20/02/2017

## Sponsor

**Iniciativa Andaluza en Terapias Avanzadas-Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud España**  
C/ Algodón s/n (Esquina Avda Hytasa) 41006 Sevilla

#### Contact Person

Iniciativa Andaluza en Terapias Avanzadas-Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud - Ana Cardesa Gil

+34 NA 955048366 NA

+34 NA 955267002 NA

[ana.cadesa@juntadeandalucia.es](mailto:ana.cadesa@juntadeandalucia.es)

Monetary support: Regional Ministry of Health|

## Centers

**Active**

**COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL VIRGEN DEL ROCÍO**

SEVILLA

SEVILLA

Unidad clínica de Enfermedades Infecciosas,  
Microbiología y Medicina Preventiva

## Medication

**Células mesenquimales troncales adultas alogénicas de tejido adiposo expandidas**

Solución para perfusión

Active Principles: Células mesenquimales troncales adultas alogénicas de tejido adiposo expandidas]

**Experimental**

Estudio en pacientes con VIH con viremia controlada y respuesta inmunológica discordante, con células procedentes de tejido adiposo de un donante

<b>Estado</b> Reclutando	<b>Tipo Participantes</b> Población especialmente vulnerable , Pacientes	<b>Rangos de Edad</b> Mayores de 64 , Adultos (18 - 64)
<b>Género</b>	<b>Fases</b> Fase I , Fase II	<b>Participantes</b>

## Información

### Identificador

2014-000307-26

### Enfermedad investigada

Infección por VIH

### Título Científico

Ensayo clínico Fase I/II, de prueba de concepto, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, para valorar la seguridad y eficacia del tratamiento con células mesenquimales troncales adultas alogénicas de tejido adiposo expandidas, en pacientes con infección por el VIH con viremia controlada y respuesta inmunológica discordante.

### Justificación

El 15-30% de los pacientes con infección por el VIH-1 (VIH) presentan una respuesta inmune discordante (RID) sin recuperación inmunológica significativa a pesar del control de la viremia, siendo la persistencia de una activación inmunológica e inflamación aberrantes (Alp) uno de los principales factores implicados. Estos pacientes presentan una mayor morbi-mortalidad asociada a neoplasias, cardiopatía y eventos SIDA, más probables cuanto menores los niveles de CD4 , y, actualmente no existen alternativas terapéuticas. Por otro lado, tanto in vitro como in vivo se ha demostrado que las células madres mesenquimales (MSC) pueden modular la función de los linfocitos T, B, células NK y células dendríticas a la vez que estimulan a las células T reguladoras dando lugar a un cambio desde un estado proinflamatorio a otro antiinflamatorio. La infusión de MSCs se ha empleado con éxito en humanos en patologías tales como EICH y enfermedades autoinmunes. En un ensayo clínico con MSC de cordón umbilical en pacientes con VIH y RID, se observó un aumento considerable de CD4 , tanto naïves como de memoria, y de la respuesta inmune específica frente a VIH, así como una disminución notable de la Alp, sin efectos adversos ni cambios en el control de la viremia. Se propone la realización de un ensayo clínico de fase I/II, de prueba de concepto, doble ciego y aleatorizado, controlado con placebo, en el que se evaluará la seguridad y eficacia de 4 infusiones de MSC troncales alogénicas de tejido adiposo para la recuperación inmunológica en 15 pacientes con VIH y RID. Se analizarán las siguientes variables: incidencia de acontecimientos adversos e infecciones

oportunistas, evolución del recuento de CD4 y CD8 ; y secundarias: marcadores celulares y solubles de evolución de la Alp, cambios en el ADN proviral integrado en PBMCs y en CD4 , respuesta inmune específica frente a VIH, niveles de viremia y translocación microbiana.

### Objetivo Principal

1. Evaluar la seguridad de la infusión intravenosa de 4 dosis de células mesenquimales troncales alogénicas de tejido adiposo (CeTMAd), en pacientes con infección por VIH y respuesta inmunológica discordante.
2. Evaluar la eficacia de la infusión intravenosa de 4 dosis de CeTMAd en la recuperación inmunológica tras 3 ciclos mensuales de infusión de CeTMAd y una infusión adicional en semana 20 a pacientes con infección por VIH y respuesta inmunológica discordante.

### Variables de Evaluación Primaria

De seguridad: - Incidencia de efectos adversos grado 3 y 4, incluyendo los relativos a alteraciones de parámetros de laboratorio, para los que se utilizará la escala. ?Division of aids table for grading the severity of adult and paediatric adverse Events?. Publish Date: December, 2004.

- Incidencia de enfermedades oportunistas.

De eficacia: - Evolución en el recuento de células T CD4+/ $\mu$ l y del cociente CD4+/CD8+ a lo largo de 48 semanas.

### Momentos temporales de evaluación primaria

96 semanas

### Objetivo Secundario

Analizar la evolución de los siguientes parámetros a lo largo de un año tras 4 infusiones de CeTMAd (1 x 3 con una periodicidad mensual más otra adicional en semana 20)

1. Cambios en la Alp, mediante marcadores celulares y solubles.
2. Cambios en ADN proviral integrado en PBMCs y/ en CD4+.
3. Evaluar la relación entre los cambios en los recuentos de linfocitos T CD4+ y sus % porcentajes con los observados en la Alp.

### Variables de Evaluación Secundaria

1. Identificación y conteo de distintas subpoblaciones celulares T CD4+, CD8+, NK y ??, además de células B, células dendríticas mieloides y células plasmocitoides y NK.
2. Fenotipo de las distintas subpoblaciones celulares
3. Mediadores solubles.
4. Respuesta inmune específica frente a VIH-1
5. Cuantificación de la viremia de VIH-1.
6. Cuantificación de la ADN proviral.
7. Translocación microbiana.

### Momentos temporales de evaluación secundaria

96 semanas

### Criterios de Inclusión

1. Infección por VIH-1
2. Edad ? 18 años. Ambos sexos
3. En tratamiento antirretroviral
4. Carga viral VIH < 50 copias/ml durante ? 1 año

5. Valor de CD4+ <350/?l.
6. Respuesta Inmunológica discordante (RID) definida como:  
? incremento <75 o <150 CD4+/?l tras uno o dos años de viremia indetectable, respectivamente, con respecto a la determinación basal  
o bien, ? recuento de CD4+ <350/?l tras 3 años de tratamiento antirretroviral y viremia indetectable (<50 copias/ml) ? 1 año.
7. Consentimiento informado por escrito del paciente
8. Compromiso de utilización de un método anticonceptivo de eficacia probada tanto en hombres como en mujeres durante la duración del ensayo clínico.

### Criterios de Exclusión

1. Embarazo, lactancia, o negativa al uso de métodos anticonceptivos de eficacia probada tanto en hombres como en mujeres.
2. Infecciones oportunistas en tratamiento.
3. Coinfecciones activas por los virus B y C de la hepatitis 4. Cirrosis hepática estadio C de la clasificación de Child Pugh de cualquier etiología.
5. Hipertensión portal y/o hiperesplenismo de cualquier etiología.
6. Presencia de neoplasias malignas.
7. Tratamiento en los últimos doce meses con esteroides, inmunomoduladores, interferón, quimioterápicos o cualquier fármaco que pueda repercutir en la cifra de CD4.
8. Cualquier alteración analítica grado 3 o 4 (escala AIDS Clinical Trials Group), confirmada, en la analítica previa a la primera infusión de CeTMAd.

## Calendario

<b>Autorización</b> 09/06/2016	<b>Inicio de Ensayo</b> 08/02/2017	<b>Fin de ensayo</b> No aportado	<b>Última actualización</b> 20/02/2017
-----------------------------------	---------------------------------------	-------------------------------------	---

## Promotor

**Iniciativa Andaluza en Terapias Avanzadas-Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud España**

C/ Algodón s/n (Esquina Avda Hytasa) 41006 Sevilla

### Contact Person

Iniciativa Andaluza en Terapias Avanzadas-Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud - Ana Cardesa Gil

+34 NA 955048366 NA

+34 NA 955267002 NA

ana.cadesa@juntadeandalucia.es

Monetary support: Regional Ministry of Health|

## Centros

**COMPLEJO HOSPITALARIO REGIONAL  
VIRGEN DEL ROCÍO**

SEVILLA

SEVILLA

Unidad clínica de Enfermedades Infecciosas,  
Microbiología y Medicina Preventiva

Activo

## Medicamentos

**Células mesenquimales troncales  
adultas alogénicas de tejido adiposo  
expandidas**

Solución para perfusión

Principios Activos: Células mesenquimales troncales adultas  
alogénicas de tejido adiposo expandidas|





REGISTRO ESPAÑOL DE ENSAYOS CLINICOS

Identificador  
Autorización  
Estado

2014-000307-26

09/06/2016

Reclutando

Página 9 de 9

Experimental