

Conservatieve ijzerchelatie als een ziekte-modificerende strategie bij de ziekte van Parkinson

Gepubliceerd: 24-05-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Het hoofddoel van de FAIR-PARK II trial is het aantonen van het effect van DFP op de oorzaak van de ziekte van Parkinson (inclusief zowel ziekte-modificering als symptomatische effecten). Het algehele doel van het onderzoek kan als volgt worden...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47754

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FAIRPARK II

Aandoening

- Bewegingsstoornissen (incl. parkinsonisme)

Synoniemen aandoening

Parkinson, Ziekte van Parkinson

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille

Overige ondersteuning: European Union's Horizon 2020

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Deferipron, ijzerchelatie, Ziekte van Parkinson

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

We verwachten een significante lagere gemiddelde totale MDS-UPDRS score op week 36 en 40 te zien in de DFP groep (ten opzichte van de placebo groep). Dit stelt ons in staat om de werkzaamheid van ijzerchelatie aan te tonen als de eerste niet-dopaminerge ziekte-modificerende strategie in de ziekte van Parkinson. Dit zal de eerste zijn in de klasse behandelingen om de ziekte progressie te vertragen. De resultaten zullen worden verkregen gedurende vier jaar van het project en het hoofdartikel zal worden gepubliceerd voor het einde van het vijfde jaar.

We verwachten geen anemie (of andere ijzermetabolisme ziekten) te zien bij 30 mg/kg/dag; anemie was niet een probleem in de twee onafhankelijke pilot studies bij een kleiner aantal patiënten. We verwachten een goed veiligheidsprofiel, met een lage uitval aantal ten gevolge van adverse events in alle Europese centra en een lage hoeveelheid van neutropenie/agranulocytose (met geen schadelijke gevolgen) te zien, door nauwe controle met wekelijkse bloedtellingen. DFP is op de Europese markt sinds 1999, met een gunstige risico/baten balans op 100 mg/kg/dag (< 3% of neutropenie). Dit stelt ons in staat om de veiligheid van de nieuwe therapeutische concept van conservatieve ijzerchelatie in de ziekte van Parkinson aan te tonen.

Wij streven ernaar om een positieve impact op de kwaliteit van leven door middel van de PDQ39 questionnaire aan te tonen. Vandaag de dag is er geen

theranostic biomarker. We zijn van plan om de theranostische waarde van klinische, radiologische, biologische en genetische biomarkers voor de respons op DFP aan te tonen * in het bijzonder het ferrisch ijzer overschot gemeten met ultrasound en MRI, de mate van degeneratie gemeten met DaT beelden, de COMT genotype voor symptomatische verbeteringen op week 36 en de ceruloplasmine genotype voor het ziekte-modificerend effect op week 40 en het bloed en liquor mate van ferritine. De resultaten zullen worden verkregen aan het einde van het vierde jaar van het project en aparte publicaties zullen worden gemaakt aan het einde van het vijfde jaar.

Tot op heden is er geen surrogaat biomarker. We verwachten de surrogaat waarde van klinisch, radiologisch, biologisch en/of genetische biomarkers voor monitoring van de progressie van de ziekte van Parkinson aan te tonen door het analyseren van grote populatie van de novo patiënten in de placebogroep voor 40 weken en deze vergelijken met de geavanceerde ziekte van Parkinson populatie in de PREDISTIM PHRC-2012 multicentra studie (onder leiding van David Devos), de BADGE-PD-PHRC 2010 en DIGPD-PHRC 2008 (twee ziekte van Parkinson cohorten onder leiding van JC. Corvol), de populatie van patiënten met de ziekte van Alzheimer (AD) in de FP7 NILVAD studie, onder leiding van Professor Lawlor) en de populatie van patiënten met amyotrofische laterale sclerosis (ALS) in de JPND SOPHIA studie (onder leiding van Professor Van den Berg). Resultaten zullen worden verkregen aan het einde van het vierde jaar van het project en publicaties zullen worden gemaakt aan het einde van het vijfde jaar. Wij trachten aan te tonen dat DFP een gunstige impact op gezondheids- economische aspecten zoals gemeten door middel van een specifieke vragenlijst.

Wij verwachten ook een gelijktijdige, positieve impact op de dagelijkse activiteiten te zien door het uitvoeren van continue meting van de aan ziekte van Parkinson gerelateerde domeinen met een onopvallend, kwantitatieve, continue meting middel (sensor-Park, KP7).

We verwachten een efficiënte Europese klinische trial netwerk van de ziekte van Parkinson op te zetten, met het oog op bevordering van komende Europese studies. Dit zal worden versterkt door vele telefonische overleggen en vergaderingen met de studiegroep, de efficiënte voltooiing van de studie binnen 5 jaar, de vele artikelen gegenereerd door de studiegroep en activiteiten onder leiding van verschillende werkpakket leiders en onderzoekers. De samenwerking met de drie FP7 studies (NILVAD, SOPHIA and SENSE-PARK) zal ook de Europese ziekte van Parkinson netwerk versterken.

We verwachten een wijde verspreiding van de demonstratie van dit nieuwe therapeutische concept, ter bevordering en ondersteuning van klinische ontwikkeling van DFP en toekomstige andere ijzerchelatoren (bijv. hydroxypyridinonen) voor de ziekte van Parkinson en andere neurodegeneratieve ziekten (bijv. Alzheimer, ALS, multisystemische atrofie, etc.).

Secundaire uitkomstmaten

NA

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Parkinson (Parkinson's disease PD) is een veelvoorkomende, chronische, snel-progressieve, niet overdraagbare ziekte. Het is de tweede

meest voorkomende neurodegeneratieve ziekte wereldwijd. PD treft miljoenen mensen * ongeveer 1% van de 60 plussers en ouder tot 4% van de mensen in de oudste leeftijdsgroepen. Het is onderzocht dat de prevalentie tenminste verdubbeld zal zijn in 2030. Geen van de huidige beschikbare medicijnen kan de dramatische progressie van de motorische afwijking (zoals vallen) en niet-motorische afwijking (dementie) vertragen, die in het algemeen leiden tot institutionalisering en overlijden. Op dit moment zijn er alleen symptomatische behandelingen beschikbaar (zoals medicatie dat gedeeltelijk en tijdelijk de symptomen vermindert).

Geen van de behandelingen laat vermindering van progressie op de lange termijn zien. Vandaag de dag hebben de meeste patiënten met PD een onherroepelijke vordering naar een ernstige status van afhankelijkheid. In Europa werden de kosten van PD ingeschat op tenminste $\approx$ 13.9 miljard in 2010. De grote en stijgende socio-economische impact van PD en de immense emotionele belasting voor de patiënten en hun mantelzorgers vertegenwoordigt een grote uitdaging voor de samenleving. Er is een dringende nood voor een *game-changer* strategie. De ontwikkeling van ziekte-modificerende behandelingen met neuroprotectieve en/of neurorestauratie effecten kan helpen om deze dramatische situatie in PD en, meer in het algemeen, in andere neurodegeneratieve ziektes met gemeenschappelijke fysiopathologische mechanismen te voorkomen. Al vele jaren wordt een overschot aan oxidatieve stress gerelateerd aan mitochondriopathie beschouwd als een van de hoofdmechanismen betrokken in celdood (Schapira and Patel, 2014). Oxidatieve stress wordt verergerd door vrij ijzer. Chelatie van dit vrije ijzer wordt gerelateerd aan een dramatische verhoging van celoverleving. Ijzerdespositie en oxidatie zijn als twee grote pathways betrokken bij de fysiopathologie van PD en zijn intensief bestudeerd (voor een review, zie Cabantchik et al. 2013). Er is grootschalig bewijs dat aantoonde dat op ijzerchelatie gebaseerde antioxidanten een grote verbetering geeft in celoverleving in PD celmodellen en dat ijzerchelators een therapeutisch potentieel hebben in muismodellen met PD. Echter, wij redeneren dat voor het ontwikkelen van deze therapeutische benadering in mensen de chelatie strategieën, die zich richten op locale en regionale ijzerstapeling (bv. siderosis) in de hersenen, moeten vermijden dat er systematische ijzer depletie ontstaat door redistributie van ijzer naar endogene acceptanten (bv. om te voorkomen van schadelijk systemische metalen verlies): dit is het nieuwe concept van *conservatieve ijzerchelatie*. Recentelijk hebben wij (voor de eerste keer) de toepasbaarheid, effectiviteit en aanvaardbaarheid aangetoond van de conservatieve ijzerchelatie benadering door pilot translationele onderzoeken in PD met een prototype medicijn: deferipron (1,2-dimethyl-3-hydroxypyridin-4-one, DFP) (in de FAIR-PARK-I project onder leiding van de aanvrager en gefinancierd door de Franse Ministerie van Gezondheid). De enig beschikbare bloed-brein-barrière-permeabele ijzerchelator DFP is goedgekeurd voor de behandeling van systemische ijzeroverschot in transfusie patiënten met thalassemie. DFP is op de markt sinds 1999, met een gunstige risico/winst balans bij een dosis van 75 tot 100 mg/kg/dag. Wij zullen een herpositionering strategie vaststellen door het gebruik van DFP op een lagere dosering van 30 mg/kg/dag toe te pakken in deze nieuwe indicatie

voor lokale ijzerverschot in PD. DFP zal de eerste klasse medicijn zijn voor deze nieuwe therapeutische strategie. Op basis van onze preklinische en klinische data van FAIR-PARK-I, zou de huidige FAIR-PARK-II project een model voor toekomstige cytoprotectie strategieën in neurodegeneratieve ziekten. Als DFP behandeling geassocieerd is met een significant lagere ziekteprogressie, dan zal het de eerste niet-dopaminerge medicatie zijn met een bewezen ziekte-modificerend effect in PD.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van de FAIR-PARK II trial is het aantonen van het effect van DFP op de oorzaak van de ziekte van Parkinson (inclusief zowel ziekte-modificering als symptomatische effecten).

Het algehele doel van het onderzoek kan als volgt worden samengevat: het voor het eerst aantonen in een grote fase II, multicentra, parallel-groep, placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde klinische trial (RCT), welke conservatieve ijzerchelatie, met het prototype medicijn, DFP, de progressie van de afwijking zal vertragen in Parkinson patiënten en zal niet worden geassocieerd met een negatieve klinische baten / risicoverhouding. Een vermeende vertraging in de vordering van de ziekte zal worden uitgevoerd door middel van een multicentra, placebo-gecontroleerde RCT met 372 patiënten met de novo ziekte van Parkinson (169 patiënten per arm)(de beste populatie voor het beoordelen van ziekte-modificerend effect zonder de bias veroorzaakt door de effecten van dopaminerge behandeling). De deelnemers zullen DFP (15 mg/kg bis in die (BID)) of placebo toegewezen krijgen.

Onderzoeksopzet

Een multicentra, parallel-groep, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerde onderzoek van DFP 15 mg/kg BID. Een 9-maanden durende behandelingsperiode (periode 1) zal worden, gevolgd door een 1-maand post-therapie controle periode (periode 2), om het ziekte-modificerend effect te kunnen beoordelen in de afwezigheid van symptomatische effect (bijv. een effect van inhibitie van catechol-O-methyl transferase (COMT) activiteit (ICOMT) op dopamine metabolisme) van DFP (versus placebo). Gezien de korte halfwaardetijd van DFP, zal een maand genoeg zijn voor het beoordelen van de mate van afwijking van patiënten in afwezigheid van ICOMT te gevolge van de DFP behandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen of placebo of 30 mg/kg per dag ontvangen, waarbij DFP is gesplitst in twee dosis (om 08.00 en 20.00 uur). Een initiële DFP dosis zal elke derde dag gedurende een periode van 15 dagen worden opgehoogd. We zullen elke drie maanden de verdraagzaamheid (beoordeeld door gesprekken en onderzoeken) en medicatietrouwheid (beoordeeld door gesprekken en tabletten tellen) nagaan. Gesprekken met patiënten en mantelzorgers zullen worden uitgevoerd door de onderzoekers. In het geval van slechte

verdraagzaamheid, zullen wij de titratie-fase vertragen met 1 week. De dosis zal tijdelijk worden verlaagd naar 20 mg/kg per dag.

Inschatting van belasting en risico

Deferipron (Ferriprox®) wordt wereldwijd op grote schaal voorgeschreven als behandeling om een secundair overschot aan ijzer geassocieerd met bloedziekten, (ijzerstapeling), te voorkomen. Het middel wordt over het algemeen goed verdragen en de bijwerkingen zijn bekend. Het belangrijkste risico, gezien bij 3% van de gevallen, is een daling van het aantal witte bloedcellen (neutropenie). Dit heeft verder geen consequenties als de behandeling wordt gestopt; het gehalte witte bloedlichamen zal zich herstellen.

Met wekelijkse (en daarna maandelijke) bloedcontroles wordt het gehalte witte bloedlichamen in de gaten gehouden en wordt bepaald of bij daling van het gehalte het nodig is om de behandeling te stoppen. Daarnaast worden bijwerkingen, zoals: vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid, spierpijn, diarree etc., gecontroleerd door uitvraging tijdens de ziekenhuis visites.

De meeste van deze bijwerkingen zijn tijdelijk en mild. De dosering bij dit onderzoek bij de ziekte van Parkinson is laag is (een derde van een kinderdosering met een ijzerstapelings ziekte). Wanneer nodig, zal worden overwogen om de dosering van de studiemedicatie aan te passen of te stoppen.

Contactpersonen

Publiek

Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille

avenue Oscar Lambret 2
LILLE Cedex 59037
FR

Wetenschappelijk

Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille

avenue Oscar Lambret 2
LILLE Cedex 59037
FR

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. Volwassen patiënten
2. Ziekte van Parkinson gediagnostiseerd volgens UK Parkinson's disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria en gebaseerd op de aanwezigheid van tenminste twee van de drie voornaamste kenmerken van de ziekte (rusttremor, bradykinesie en rigiditeit). Als rusttremor niet aanwezig is, moeten de proefpersonen een unilateraal begin van symptomen hebben.
3. Behandeling- naïeve, ofwel de beste populatie voor het beoordelen van het ziekte-modificerend effect zonder de interactie van een dopaminerge behandeling (geen dopaminerge agonisten, L-dopa, anticholinergica, monoamine oxidase B inhibitors (e.g. rasagiline) of deep brain stimulation).
4. Patiënten die verzekerd zijn bij een zorgverzekering
5. Geschreven informed consent gedateerd en getekend voor het begin van elke procedure welke gerelateerd is aan de klinische trial.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Ziekte duur langer dan 18 maanden.
2. Patiënten met een hoge frequentie van comorbiditeit of vitale risico's dat redelijkerwijs de levensverwachting kan schaden.
3. Proefpersonen met afwijkingen waarvoor een dopaminerge behandeling bij de inclusie noodzakelijk is en daarom waarschijnlijk voor 9 maanden zonder symptomatische behandeling niet te verdragen is.
4. Hoehn en Yahr stadium van 3 of meer.
5. Significante cognitieve achteruitgang (een Mini Mental State Examination score of een equivalente achteruitgang op een vergelijkbare schaal) of dementie

gediagnostiseerd in overeenstemming met de Movement Disorders Society criteria (Emre et al., 2007).

6. Atypische of secundaire parkinsonisme (supranucleaire paralyse, multisystemische atrofie, etc.) of significante corticale of subcorticale atrofie (d.w.z. atypisch voor de ziekte van Parkinson).
7. Vorderende of psychiatrische aandoeningen (psychose, hallucinaties, substantiële verslaving, bipolaire aandoening of ernstige depressie), overeenkomstig met de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.
8. Proefpersonen die hersenstimulatie ondergaan.
9. Door het hoge risico van agranulocytose veroorzaakt door het IP en het onbekende mechanisme waardoor deze agranulocytose is geïnduceerd, is het niet toegestaan om Deferipron te combineren met andere medicijnen die agranulocytose veroorzaken (zoals beschreven is in de IB). Onder deze medicijnen vallen (zoals ook eerder vermeld) Clozapine en ook enkele NSAIDs (zoals fenylbutazon of metamizol, anti-schildklier stoffen, sulfonamide antibiotica of methotrexaat).
10. Een geschiedenis van relapsing neutropenie
11. Hypersensitiviteit op deferipron.
12. Patiënten met agranulocytose of met een voorgeschiedenis van agranulocytose.
13. Patiënten die een behandeling hebben met een risico op agranulocytose (clozapine, Closaril®/Leponex®).
14. Patiënten met anemie (ongeacht diens etiologie) of een voorgeschiedenis van een andere haematologische ziekte. Haemochromatose is geen exclusie criterium.
15. Zwangeren, vrouwen die borstvoeding geven of vruchtbare vrouwen die geen hoog effectieve anticonceptie nemen.
16. Nier- of leverfalen.
17. Andere serieuze ziekten.
18. Onvermogenheid voor het geven van informed consent.
19. Participatie in een andere klinische trial met onderzoeksmedicatie binnen 3 maanden voor de inclusive van de studie.
20. Patiënten die aan een milde of matige depressieve episode heeft geleden en niet in remissie is en op een stabiele medicatie voor tenminste 8 weken is.
21. Patiënt > 130 kg

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd

Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	26-10-2016
Aantal proefpersonen:	38
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ferriprox
Generieke naam:	Deferipron
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2015-003679-31-NL
Ander register	FoxTrialFinder: 004322, ClinicalTrials.gov:NCT02655315
CCMO	NL56625.091.16

Resultaten

Einddatum onderzoek:	31-07-2020
Totaal aantal deelnemers:	33