

Geïntegreerd prospectief en retrospectief observationeel onderzoek om biomarkers en ziekteprogressie te karakteriseren bij patiënten met de ziekte van Pelizaeus-Merzbacher

Gepubliceerd: 24-08-2022 Laatste bijgewerkt: 19-04-2025

Primair: • Het prospectief beoordelen van longitudinale veranderingen in proteolipide-eiwit 1 (PLP1) waarden en additionele ziektegerelateerde biomarkers in hersenvocht (CSF) en bloed om de bruikbaarheid ervan te beoordelen als biomarkers ter...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON51633

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NH00005

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Demyelinisatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

leukodystrofie, wittestofziekte, ziekte van Pelizaeus-Merzbacher

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Ionis Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: Ionis Pharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: biomarkers, observationeel onderzoek, ziekte van Pelizaeus-Merzbacher

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten

Biomarkers in lichaamsvloeistoffen

CSF, plasma, serum, volbloed en capillair bloed afgenomen bij deelnemers met

PMD op minimaal 2 tijdstippen in week 1 en week 53. De afname van

lichaamsvloeistof in week 106 is optioneel. Lichaamsvloeistoffen worden

geanalyseerd op concentratie biomarkers die onder andere, maar niet

uitsluitend, kunnen bestaan uit:

- Veranderingen in PLP1 in CSF
- Ziektegerelateerde biomarkers in CSF en/of bloed kunnen onder andere, maar niet uitsluitend, bestaan uit:

* Eiwitten die mogelijk samenhangen met PLP1 in CSF, serum en plasma

* Graadmeters voor neurodegeneratie: neurofilament lichte keten (NfL),

gefosforyleerd neurofilament zware ketens (pNfH), N-

acetylaspartaat (NAA), N-acetylaspartaatglutamaat (NAAG),

visinine-achtig eiwit 1(VILIP1)

* Graadmeters voor myeline: myeline basisch eiwit (MBP), myeline-geassocieerd glycoproteïne (MAG), myeline-oligodendrocyt-glycoproteïne (MOG), 2*,3* cyclisch nucleotide 3* fosfodiesterase (CNP), sfingolipiden (bijv. sfingomyeline), galactocerebrosidase (GalC), sulfatide, insuline-achtige groeifactor 1 (IGF 1), groeihormoon

* Graadmeters voor neuro-inflammatie: chemokineligand 3 (CCL3), chemokineligand 8 (CCL8), tumornecrosefactor-alfa (TNF α), interleukine-6 (IL 6), C-X-C motief chemokine 5 (CXCL5), chemokineligand 2 (CCL2), C-X-C motief chemokineligand 10 (CXCL10), chitinase-3-achtig eiwit (YKL40), S100 calciumbindend eiwit b (S100b), gliaal fibrillair zuur-eiwit (GFAP), 8 isopropaan (8 isoPGF2 α), geïoniseerd calciumbindend adaptermolecuul (1Iba 1)

Neurologische beeldvorming

Neurologische beeldvorming wordt uitgevoerd op minimaal 2 tijdstippen in week 1 en week 53. Neurologische beeldvorming in week 106 is optioneel.

- Analyse van verandering in neurologische parameters kan onder andere, maar niet uitsluitend, bestaan uit:

- * Regionale hersenvolumes (beeldvorming met behulp van magnetische resonantie [MRI] met T1 gewogen, T2 gewogen, vloeistofverzwakt inversieherstel [FLAIR])

- * Diffusiteit en fractionele anisotropie, myelinewaterbeeldvorming (MWI) en neurietoriëntatiedispersie en dichtheidsbeeldvorming (NODDI)

(diffusie tensor beeldvorming [DTI])

* Hersenmetaboliëten (magnetische resonantie-spectroscopie [MRS])

Klinische beoordelingen:

Veranderingen in prestaties op klinische uitkomstbeoordelingen

en door patiënt en verzorger gerapporteerde uitkomsten worden

beoordeeld voor alle deelnemers en worden geanalyseerd op:

- Veranderingen in klinische uitkomstmetingen voor alle deelnemers:

- * Cailloux PMD-score

- * Gross Motor Function Classification System Expanded & Revised (GMFCS E&R)

- * Gross Motor Function Classification System in Metachromatic Leukodystrophy (GMFC MLD)

- * Modified Ashworth Scale

- * Bayley Scales of Infant and Toddler Development, 3e editie (BSID III)

- * Elektrofysiologisch onderzoek

- * Leiter 3e editie (Leiter 3)

- * Eating and Drinking Ability Classification System (EDACS)

- * Manual Ability Classification System (MACS)

- * Gross Motor Function Measure (GMFM)

- Veranderingen in door patiënt en verzorger gerapporteerde uitkomsten:

- * Vineland Adaptive Behavior Scales, 3e editie (Vineland 3)

- * Most Bothersome Symptoms (MBS)

- * Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL*)

* EuroQuol Five Dimensions Questionnaire Youth (EQ 5D Y)

* Composite Sleep Disturbance Index (CSDI)

Mogelijk worden verbanden tussen neurologische beeldvorming, klinische beoordelingen en biomarkers in lichaamsvloeistoffen beoordeeld.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

De klinische presentatie en het ziektebeloop van deelnemers met PMD worden beoordeeld via een retrospectieve beoordeling van medische dossiers.

Retrospectieve analyse kan onder andere, maar niet uitsluitend, bestaan uit:

- Beoordeling van het eerste optreden en de progressie van PMD-verschijnselen (d.w.z. veranderingen in de loop van de tijd in symptomen, tekenen, neurologische beeldvorming en laboratoriumresultaten indien beschikbaar) voorafgaand aan een bevestigde diagnose van PMD
- Beoordeling van ziekteprogressie na het stellen van de PMD-diagnose (d.w.z. veranderingen in de loop van de tijd in symptomen, tekenen, neurologische beeldvorming en laboratoriumresultaten indien beschikbaar)

Om gebruik van gezondheidszorg, economische last en ziektelast voor de patiënten en verzorger(s) te kunnen karakteriseren, kan een analyse onder andere, maar niet uitsluitend, het volgende omvatten:

- Gebruik van gezondheidszorg waaronder medische voorgeschiedenis en familiegeschiedenis, ziekenhuisopnamen, medische behandeling,

genetische diagnoses, klinische beoordelingen, laboratoriumresultaten, resultaten van neurologische beeldvorming en gegevens (zie paragraaf 6.2.1), afkomstig uit medische dossiers als onderdeel van de retrospectieve beoordeling van medische dossiers en verzameld tijdens het prospectieve onderzoek.

- Veranderingen in de belasting van verzorgers worden geanalyseerd met behulp van:

- * Caregiver Impact Questionnaire (CIQ)

- * Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Neuronen zijn een speciaal soort cellen in de hersenen en ons ruggenmerg die elektrische signalen (impulsen) verzenden en ontvangen via het centraal zenuwstelsel. Neuronen zijn omhuld met myeline. Myeline heeft een ongelooflijke belangrijke functie. Het beschermt het axon en zorgt ervoor dat een impuls van het ene neuron naar het andere kan gaan. Het eiwit *proteolipide-eiwit 1* (PLP1) speelt een belangrijke rol bij de vorming van myeline. Bij PMD vertoont het PLP1-eiwit afwijkingen, waardoor er weinig tot geen myeline wordt gevormd. Hierdoor bereiken slechts weinig impulsen het volgende neuron (als ze het al bereiken) en ontstaan er problemen in het centrale zenuwstelsel van de patient. Dit kan resulteren in klachten als een slechte coördinatie van de ledematen, evenwichtsproblemen en spraakproblemen

Doel van het onderzoek

Primair:

- Het prospectief beoordelen van longitudinale veranderingen in proteolipide-eiwit 1 (PLP1) waardes en additionele ziektegerelateerde biomarkers in hersenvocht (CSF) en bloed om de bruikbaarheid ervan te beoordelen als biomarkers ter ondersteuning van de ontwikkeling van behandelingen voor PMD.

- Het prospectief beoordelen van longitudinale veranderingen in neurologische beeldvormingsparameters die relevant zijn voor PMD, inclusief maar niet beperkt tot myelinisatie en witte stof atrofie.
- Het prospectief beoordelen van longitudinale veranderingen in prestaties op klinische en door patiënt en verzorger gerapporteerde uitkomstbeoordelingen ter ondersteuning van de ontwikkeling van behandelingen voor PMD.

Secundair

- Het in kaart brengen van het gebruik van gezondheidszorg en de economische belasting en ziektelast voor de patiënten en verzorger(s).
- Het uitvoeren van een retrospectief dossieronderzoek van de medische voorgeschiedenis en familiegeschiedenis van de patiënt om het natuurlijke beloop van PMD vanaf de geboorte in kaart te brengen.
- Het vaststellen van verbanden die mogelijk de pathologische en klinische progressie bij PMD kunnen voorspellen.

Onderzoeksopzet

Opzet van het onderzoek:

Dit is een multicenter, niet-gerandomiseerd, niet-interventioneel geïntegreerd prospectief en retrospectief onderzoek bij deelnemers met PMD die in staat zijn om algehele anesthesie of bewuste sedatie voor het verzamelen van vloeistofbiomarkers (CSF en bloed), neurologische beeldvorming en klinische beoordelingen te ondergaan voor gebruik ter ondersteuning van de ontwikkeling van behandelingen voor PMD.

Wereldwijd nemen maximaal 5 onderzoekscentra deel aan dit onderzoek. In dit onderzoek worden ongeveer 20 deelnemers opgenomen die de diagnose ziekte van Pelizaeus-Merzbacher hebben met genetische bevestiging van PLP1 duplicatie.

Prospectief onderzoek

Elke deelnemer ondergaat minimaal 2 CSF afnames en neurologische beeldvormingsprocedures, bij het baselinebezoek en het bezoek in week 53. Indien haalbaar wordt bij het bezoek in week 106 een derde CSF afname en neurologische beeldvormingsprocedure uitgevoerd. Voorafgaand aan elke CSF afname en neurologische beeldvormingsprocedure, ondergaan deelnemers en hun verzorgers gestandaardiseerde klinische beoordelingen voor de patiënt en verzorger, uitgevoerd over meerdere kalenderdagen (indien nodig). Ongeveer eens per 6 maanden wordt op afstand een subset van door patiënt en verzorger gerapporteerde uitkomstbeoordelingen afgenomen.

Deelnemers die niet ten minste 2 CSF afnames en neurologische beeldvormingsprocedures voltooien mogen worden vervangen. Er mogen maximaal 40

deelnemers worden opgenomen.

Vierentwintig (24) uur na elke procedure voor het afnemen van CSF, neemt het onderzoekscentrum ter opvolging contact op (telefonisch of fysiek) met de verzorger van de deelnemer voor een veiligheidsbeoordeling.

De duur van het onderzoek voor elke deelnemer is maximaal 26 maanden.

Retrospectief onderzoek

De medische voorgeschiedenis en familiegeschiedenis van elke deelnemer worden retrospectief verzameld uit beschikbare medische aantekeningen en dossiers, vanaf de geboorte tot het eind van de onderzoeksperiode. De verzamelde gegevens kunnen onder andere de volgende zijn: medische voorgeschiedenis en behandelgeschiedenis, familiegeschiedenis, leeftijd bij het ontstaan en diagnose van PMD, klinische beoordelingen, ziekenhuisopnames, procedures, genetische diagnoses en laboratoriumbeoordelingen. Deze gegevens worden verzameld door gekwalificeerd personeel van het onderzoekscentrum met expertise op het gebied van PMD en worden tijdens het prospectieve onderzoek ingevoerd in de onderzoeksdatabase. In het retrospectieve onderzoek worden alleen gegevens verzameld van deelnemers die zijn geregistreerd in het onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Gedurende het hele onderzoek, dat 26 maanden zal duren, moet de patiënt het onderzoekscentrum 4 keer bezoeken. Deze zijn een screeningsbezoek en 3 bezoeken gedurende de studie, in week 1, 53 en 106.

Bloedafnames:

Bloedafnames zullen 4 keer worden uitgevoerd tijdens de bezoeken aan het studiecentrum (screening, week 1, 53, 106). Afhankelijk van het gewicht van het kind zal tijdens elke gelegenheid 2-6ml bloed afgenomen worden. In totaal is het maximale volume voor bloedafnames ongeveer 47ml gedurende de hele studie.

MRI/MRS

Tijdens de studiebezoeken in week 1, 53 en 106 zal een MRI/MRS worden uitgevoerd bij de patiënt.

Lumbaalpunctie voor het verzamelen van hersenvocht:

Om hersenvocht te verzamelen zullen er gedurende de hele studie minimaal 2 lumbaalpuncties worden uitgevoerd. Deze lumbaalpuncties zullen worden uitgevoerd tijdens de studiebezoeken in week 1 en 53. In week 106 kan eventueel nog een optionele lumbaalpunctie worden uitgevoerd.

ECG:

Tijdens het screeningsbezoek wordt een ECG gemaakt. Er zijn geen verdere ECG's gepland tijdens het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Ionis Pharmaceuticals, Inc.

2855 Gazelle Court 2855 Gazelle Court
Carlsbad CA 92010
US

Wetenschappelijk

Ionis Pharmaceuticals, Inc.

2855 Gazelle Court 2855 Gazelle Court
Carlsbad CA 92010
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. De deelnemer heeft een ouder of verzorger die in staat is om geïnformeerde toestemming te geven (ondertekend en gedateerd) en in staat is om naar alle geplande onderzoeksbezoeken te komen en feedback te geven over de symptomen en prestatie van de deelnemer zoals beschreven in het protocol en in staat is om te voldoen aan alle onderzoeksvereisten.
2. Deelnemer heeft de diagnose ziekte van Pelizaeus-Merzbacher met genetische bevestiging van PLP1 duplicatie.
3. Mannelijk, 6 maanden tot en met 8 jaar oud op het moment van geïnformeerde

toestemming en fenotype overeenkomend met klassieke PMD.

4. Geen contra-indicaties voor LP's, bloedafnames, neurologische beeldvorming, sedatie (zo nodig) of andere onderzoeksprocedures.

5. Medisch stabiel en in staat om sedatie of algehele anesthesie te ondergaan.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Klinisch significante afwijkingen in de medische voorgeschiedenis (bijv. klinisch significante nier-, lever- of hartafwijkingen; systemische infectie in de 3 maanden voorafgaand aan de screening; ingrijpende operatie in de 3 maanden voorafgaand aan de screening) of vastgesteld bij lichamelijk onderzoek.

2. Fenotype consistent met SPG2

3. Niet bereid of onbekwaam om te voldoen aan de onderzoeksprocedures, waaronder follow-up, zoals beschreven in dit protocol of om volledig met de onderzoeker mee te werken

4. Een contra-indicatie of niet bereid om een LP te ondergaan, waaronder:

a. bloedplaatjes van $< 100.000/\mu\text{l}$

b. internationaal genormaliseerde ratio (INR) $> 1,4$

c. protrombinetijd (PT) of partiële tromboplastinetijd (PTT) $>$ bovengrens van normaal (ULN)

d. geschiedenis van een bloedingsstoornis

e. gebruik van warfarine

f. vermoedelijke verhoogde intracraniële druk zoals vastgesteld door de onderzoeker

g. vermoedelijk spinaal epiduraal abces zoals vastgesteld door de onderzoeker

h. geschiedenis van intolerantie voor LP procedures (bijv. ernstige hoofdpijn) zoals vastgesteld door de onderzoeker

i. bewijs van infectie op de geplande LP plek zoals vastgesteld door de onderzoeker

j. aanzienlijke misvorming lager in de wervelkolom, voorgaande operatie voor spondylodese of andere wervelkolomoperatie bij de LP plek

5. Actieve infectie met humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis C of hepatitis B, in eerste instantie gediagnosticeerd door serologisch onderzoek en bevestigd met ribonucleïnezuur (RNA)-onderzoek, of eerdere behandeling van hepatitis C. Patiënten die positief testen bij serologie, maar negatief bij RNA, mogen worden toegelaten door de onderzoeker in overleg met de medisch toezichthouder van de opdrachtgever.

6. LP procedure in de 30 dagen voorafgaand aan het bezoek voor CSF afname.

7. Een maligniteit in de afgelopen 5 jaar, met uitzondering van basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom van de huid of carcinoom in situ van de cervix die succesvol is behandeld. Patiënten met een geschiedenis van andere maligniteiten die zijn behandeld met genezing als doel en die niet zijn teruggekeerd binnen 5 jaar, zijn mogelijk ook geschikt indien goedgekeurd door de medisch toezichthouder van de opdrachtgever.

8. Behandeling met een ander(e) onderzoeksmiddel, gentherapie, stamceltherapie, biologisch middel of hulpmiddel in de 30 dagen voorafgaand aan screening, of 5 halfwaardetijden van een onderzoeksmiddel, al naar gelang welke het langste is.
9. Eerdere behandeling met een oligonucleotide (inclusief siRNA) in de 4 maanden voorafgaand aan screening wanneer een enkele dosis is gegeven, of in de 12 maanden voorafgaand aan screening wanneer meerdere doses zijn gegeven. Deze exclusie geldt niet voor vaccins (zowel mRNA- als virale vectorvaccins).
10. Geschiedenis van ernstige allergische of anafylactische reacties of andere ongewenste reacties op anesthetica die in dit onderzoek worden gebruikt.
11. Actieve bacteriële of virale infectie.
12. Heeft enige andere aandoeningen die, naar inzicht van de onderzoeker, de proefpersoon ongeschikt maken voor opname of die voor de proefpersoon de deelname aan of afronding van het onderzoek kunnen verhinderen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 23-11-2022

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-08-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum:	09-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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
CCMO	NL79612.029.22