

een proof-of-concept studie voor het mogelijke effect van deferipron bij patiënten met de ziekte van Pelizaeus-Merzbacher (PMD)

Gepubliceerd: 23-06-2022 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511968-81-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Onderzoek naar effect van deferiprone bij kinderen met de ziekte van Pelizaeus-Merzbacher

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Congenitale en peripartale neurologische aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51993

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Deferipron als mogelijke therapie voor de ziekte van Pelizaeus-Merzbacher

Aandoening

- Congenitale en peripartale neurologische aandoeningen

Synoniemen aandoening

hypomyeliniserende leukodystrofie, wittestof ziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: deferipron, leukodystrofie, ziekte van Pelizaeus-Merzbacher

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

motorische functie, gemeten middels standaard methodes (GMFM, GFM-MLD).

Secundaire uitkomstmaten

- Kwantitatieve MRI parameter (brein MRI):
 - * Diffusion Tensor Imaging (DTI)
 - * Chemical Shift Imaging (CSI)
 - * Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging (NODDI)
 - * Myelin Water Fraction Imaging (MWFI)

- Klinische parameter:
 - * Algemene gezondheid en kwaliteit van leven: Health Utility Index (HUI)
 - * Hand functie: Manual Ability Classification System (MACS)
 - * Communicatie: Communication Function Classification System (CFCS)
 - * Slikfunctie: Eating and Drinking Ability Classification System (EDACS)
 - * Euro-Quality of Life Instrument 5D, 5 levels (EQ-5D-Y, proxy)
 - * Vineland Adaptive Behavior Scales, 3rd edition (Vineland-3)

- Neurofysiologische parameter
 - * EEG

Exploratieve eindpunten

- Onderzoek naar mogelijke biomarkers in lichaamsvocht
- Health economic effect (Institute for Medical Technology Assessment (iMTA)

Medical Consumption Questionnaire (iMCQ) and Productivity Cost Questionnaire (iPCQ))

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Pelizaeus-Merzbacher (PMD) is een ernstige aandoening van de witte stof in de hersenen, veroorzaakt door mutaties in het gen dat codeert voor proteolipide proteïne 1 (PLP1). Het is een X-gebonden aandoening, vrouwelijke draagsters kunnen later in hun leven symptomatisch worden. Bij de klassieke vorm van de ziekte is de motorische handicap ernstig: patiënten kunnen niet zonder ondersteuning zitten.

Er zijn ernstige en mildere vormen van PMD, afhankelijk van de PLP1 mutatie. Meestal ontwikkelen jongens met PMD een pendulaire nystagmus op de leeftijd van enkele weken, vergelijkbaar met zuigelingen met aangeboren nystagmus. Kort daarna wordt een vertraagde psychomotorische ontwikkeling duidelijk. De zuigelingen vertonen axiale hypotonie met moeilijke hoofdbalans, titubatie, overdreven spierrekkingsreflexen en een combinatie van ataxie en extrapyramidale kenmerken. Nystagmus kan na verloop van tijd verbeteren of zelfs verdwijnen. Atrofie van de oogzenuw komt vaak voor. Bij klassieke PMD kunnen patiënten niet lopen en kunnen ze meestal niet zitten zonder ondersteuning. Als ze actieve spraak ontwikkelen, is deze moeilijk te verstaan **vanwege dysartrie. Leerproblemen of verstandelijke beperking komen vaak voor, hoewel motorische stoornissen doorgaans meer uitgesproken zijn dan de cognitieve beperkingen. Bij connatale PMD zijn de symptomen kort na de geboorte duidelijk en omvatten vaak aangeboren stridor, voedingsproblemen en ernstige hypotonie. De ontwikkeling is ernstiger afwijkend dan in de klassieke vorm, en connatale PMD-patiënten leren niet zitten zonder ondersteuning of praten en boeken weinig vooruitgang in hun ontwikkeling. Microcefalie komt vaak voor. Transitionele PMD is zit qua ernst tussen de connatale en klassieke varianten.

Het klinische beloop bij PMD is chronisch. Tot in de late kinderjaren of vroege adolescentie kunnen patiënten verbeteren en ook, zij het langzaam, ontwikkelingsvooruitgang boeken. Vanaf deze leeftijd begint echter een langzame achteruitgang, met een geleidelijke progressie van neurologische symptomen en een langzame cognitieve achteruitgang. Opticusatrofie, indien nog niet aanwezig, ontwikkelt zich. Hoewel moeilijk te voorspellen voor individuele

patiënten, is de levensverwachting lager en hangt deze af van de ernst van neurologische gebreken en bijkomende complicaties. Connatale PMD-patiënten overlijden vaak binnen het eerste decennium van hun leven, klassieke PMD-patiënten in het tweede of derde decennium. Er is momenteel geen andere behandeling voor PMD dan symptomatische behandeling. Symptomatische behandeling is gericht op het voorkomen van contracturen, het zorgen voor voldoende voeding (een gastrostomie wordt vaak noodzakelijk) en het behandelen van spasticiteit, naast andere maatregelen om de algemene gezondheid te stabiliseren.

MRI bij patiënten met PMD toont hypomyelinisatie en is gekenmerkt door een diffuus verhoogd signaal witte stof signaal op T2 gewogen MRI beelden. Toch vertonen PMD-patiënten, wanneer ze sequentieel worden onderzocht middels MRI, enige, zij het een zeer geringe vooruitgang van myelinisatie, zeker in de eerste levensjaren. Deze vooruitgang is groter bij kinderen met mildere PMD-vormen. De myelinisatie stopt dan en gaat niet verder vooruit. Bij oudere patiënten wordt atrofie prominenter.

PLP1 bevindt zich op Xq22.2 en codeert voor het proteolipide 1-eiwit, dat ongeveer de helft van al het myeline-eiwit uitmaakt. Er zijn verschillende genetische defecten die PLP1 beïnvloeden bij PMD-patiënten. Meestal is het PLP1-gen gedupliceerd. Missense-mutaties komen minder vaak voor en kunnen, afhankelijk van de mutatie, tot een nog ernstiger ziektebeeld leiden. Genotype-fenotype-correlaties zijn bekend voor de meeste PLP1 varianten, hoewel enige klinische heterogeniteit bij patiënten met veel voorkomende genetische veranderingen definitieve karakterisering moeilijk maakt. Symptomen correleren niet met duplicatiegrootte, maar met de hoogte van het aantal kopieën. Missense-mutaties zijn geassocieerd met het volledige spectrum van PLP1-geassocieerde aandoeningen. Alle genetische defecten leiden tot het mislukken van de rijping van de oligodendrocytenlijn en hierdoor gebrek aan myelinisatie en vervolgens axonale schade.

Er zijn verschillende muismodellen voor PMD, waaronder Jimpy-muizen, die een ernstige puntmutatie in intron 4 herbergen. Deze variant leidt tot overlijden voor de leeftijd van 28 dagen. Dit model is een goed model voor de menselijke ziekte en weerspiegelt een ernstig myeline-tekort als gevolg van de vroege dood van oligodendrocyten. Er is ook een muismodel voor PLP1-duplicatie. Deze muismodellen zijn goed gekarakteriseerd.

Onlangs is aangetoond dat ijzerstapeling kan bijdragen aan de pathogenese van PMD. Dit werd bestudeerd met behulp van patiënt-afgeleide geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPSC's) en gen-gecorrigeerde isogene cellen. PLP1-mutante, iPSC-afgeleide oligodendrocytvoorlopers (OPC's) ontwikkelden zich normaal tot het pre-myeliniserende stadium, maar ondergingen vervolgens apoptose. Onverwachts werden UPR- en ER-stresspaden niet geactiveerd en werd het mutante eiwit wel naar het celmembraan getransporteerd. Mutante OPC's vertoonden vooral ernstige lipide oxidatieve stress, abnormaal ijzermetabolisme en gevoeligheid voor extracellulair ijzer. Gen-gecorrigeerde OPC's waren

daarentegen ongevoelig voor ijzer. Opmerkelijk is dat farmacologische ijzerchelatiebehandeling met ijzerchelatie in vitro mutante OPC's heeft gered. Systemische toediening van deferipron, een ijzerchelator die de bloed-hersenbarriere penetreert, verminderde de letaliteit van jimpy muizen op P28 en ook de apoptose van oligodendrocyten in het corpus callosum.

Deferipron (3-hydroxy-1,2-dimethyl-4 (1H) -pyridon) is geregistreerd in de Verenigde Staten en Europa voor de behandeling van ijzerstapeling bij patiënten > 6 jaar met thalassemie major wanneer de huidige chelatietherapie gecontraïndiceerd of onvoldoende is. Deferipron in combinatie met een andere chelator is geïndiceerd bij patiënten met thalassemie major wanneer monotherapie met een ijzerchelator niet effectief is, of wanneer preventie of behandeling van levensbedreigende gevolgen van ijzerstapeling (voornamelijk stapeling in de hartspier) een snelle of intensieve correctie rechtvaardigt. Deferipron is in behandelonderzoeken gebruikt bij patiënten (kinderen en volwassenen) met verschillende neurologische aandoeningen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511968-81-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Onderzoek naar effect van deferiprone bij kinderen met de ziekte van Pelizaeus-Merzbacher

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, niet-gerandomiseerde exploratieve studie met een historische controlegroep om te evalueren

- (1) de werkzaamheid op de motorische functie bij patiënten met PMD
- (2) mogelijke belangrijke gunstige effecten van deferipron op kwantitatieve MRI-parameters die relevant zijn voor de integriteit van witte stof in de hersenen en VEP / AEP en
- (3) de relatie tussen deferipron en mogelijk werkzaamheidsgerelateerde biomarkers in een verkennende analyse.

Patiënten met genetisch bewezen PMD en een MRI van de hersenen die compatibel is met de diagnose, komen in aanmerking voor deelname aan het onderzoek als ze connatale of klassieke PMD hebben en bij screening tussen de 6 maanden en 8 jaar oud zijn. Voor een meer gedetailleerde vergelijking zullen historische controles zoveel mogelijk worden gematcht met de onderzoekspopulatie op basis van de leeftijd bij het begin van de ziekte, de duur van de ziekte bij aanvang van het onderzoek en de categorie van de ernst van de ziekte op basis van het genotype van de patiënt.

Het onderzoek zal bestaan **uit een screeningsperiode van 1 tot 3 dagen, gevolgd door een open-label, niet-gerandomiseerde behandelperiode van 1 jaar.

Na deze periode zal deferipron off-label worden voorgeschreven aan die patiënten die het onderzoek willen voortzetten totdat alle patiënten ten minste 1 jaar deferipron hebben gebruikt.

Een doelwit van 5 (-10) patiënten is gepland om deferipron-behandeling te krijgen met een dosis van 25 mg / kg / dag. Deferipron wordt toegediend als drank in 2 dagelijkse doses ('s ochtends en 's avonds) en als aanvulling op de gebruikelijke standaardbehandeling.

De totale onderzoeksduur is afhankelijk van de tijd die nodig is om het geplande aantal patiënten te rekruteren. Dit is naar verwachting 1 jaar.

Het onderzoek wordt uitgevoerd in een multicenter setting (locaties VUmc en AMC van Amsterdam UMC) in Amsterdam, Nederland).

Onderzoeksproduct en/of interventie

toedienen van studiemedicatie (deferiprone drank) 25 mg/kg/d in 2 giften

Inschatting van belasting en risico

Op basis van (1) het effect van deferipron op PMD-oligodendrocyten in vitro en (2) resultaten van eerdere studies met deferipron in een mutant muismodel dat representatief is voor de menselijke vorm van PMD, is het mogelijk dat deferipron de verschijnselen van PMD bij patiënten verbetert.

Aangezien bij alle klassieke en congenitale PMD-patiënten de ziekte snel na geboorte begint, kan de huidige studie niet worden uitgevoerd zonder deelname van patiënten die tot deze groep (kinderen) behoren. De sterkste gunstige effecten van deferipron op het neurologische fenotype zullen naar verwachting optreden bij kinderen met een ernstige ziekte, vroeg in het ziekteverloop, wanneer neuronen en axonen nog relatief intact zijn.

Naast de tweemaal daagse inname van deferipron, omvatten extra onderzoeken:

- Regelmatige (elke 3 maanden) controlebezoeken aan de locatie (VU medisch centrum; VUmc) voor lichamelijk en neurologisch onderzoek, motorische functiebeoordeling, temperatuur-, bloeddruk- en hartslagmetingen en bloedafname (volledig bloedbeeld, ijzerparameters, zink).
- Beoordeling motorische functie door fysiotherapeut op dag -10 tot 0, 180 en 365 inclusief videodocumentatie.
- EEG-registratie op dag -10 tot 0, 180 en 365.
- MRI-scans van de hersenen (op dag 0 en dag 365). De MRI-procedures vinden plaats onder oppervlakkige anesthesie, gericht op spontane ademhaling. Bij VUmc zijn jaarlijkse MRI-scans onder oppervlakkige anesthesie reguliere praktijk voor patiënten met een leukodystrofie, waaronder PMD.
- Wekelijks capillaire bloedafname voor volledig bloedbeeld. Capillaire bloedafname is ook nodig als kinderen koorts hebben > 38 graden C.
- CSF en bloedafname voor biomarkeranalyse wanneer het kind onder narcose is voor MRI.

- Huidbiopt (2 mm diameter) voor fibroblastkweken wanneer het kind onder narcose is voor zijn eerste MRI (als er nog geen fibroblasten beschikbaar zijn).
- Tweejaarlijkse beoordelingen (door middel van standaardvragenlijsten en schalen) van kwaliteit van leven en handicap.

Samenvattend: gezien de ernst van de ziekte met (1) slechte kwaliteit van leven en ernstige invaliditeit van PMD-patiënten, (2) het ontbreken van effectieve behandelingsopties, (3) preklinisch bewijs dat deferipron PMD kan verbeteren, (4) de bewezen veiligheid ervan bij kinderen, inclusief zuigelingen, en volwassenen met hematologische aandoeningen, en (5) de afwezigheid van risico's gerelateerd aan het bepalen van de onderzoeksparameters versus standaardprocedures weegt de potentiële waarde van dit onderzoek voor toekomstige PMD-patiënten op tegen de risico's en lasten voor deelnemende PMD-patiënten.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1118
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1118
Amsterdam 1081 HV
NL

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)

- Genetisch bewezen ziekte van Pelizaeus-Merzbacher met een klinisch relevante mutatie in PLP1 en een MRI passend bij de diagnose
- Huidige leeftijd tussen 6 maanden en 8 jaar
- Connatale of klassieke vorm van de ziekte (gedefinieerd als niet in staat zonder steun te zitten en/of een PLP1 mutatie die dit beloop voorspelt)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- belangrijke comorbiditeit zoals andere genetische ziekte
- lever of nieraandoening
- neutropenie in het verleden
- ernstige ijzergebrek

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	04-04-2021

Aantal proefpersonen: 10
Type: Verwachte 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: 23-06-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 15-09-2022
Soort: Eerste indiening
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
CTIS	CTIS2024-511968-81-00

Register

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2021-000070-29-NL

NL74668.029.21