

Verslag van de presentatie van Stephanie Hoffmann van de firma Clementia Pharmaceuticals

Een medicijn voor HME-MO?

Inleiding

Palovarotene is een medicijn dat behoort tot een groep stoffen die retinoïden genoemd worden. De firma Clementia is bezig met het onderzoeken van Palovarotene als behandeling voor patiënten met HME-MO en voor een andere zeldzame botziekte (fibrodysplasia ossificans progressiva oftewel FOP).

De werking van Palovarotene is onderzocht bij ruim 800 personen; dit waren gezonde vrijwilligers, mensen met chronisch obstructieve longziekte (COPD) en mensen met FOP. Meer dan 450 mensen hebben het middel 2 jaar gebruikt.

Fasen onderzoek

De ontwikkeling van een medicijn is een jarenlang traject. Hierover was al meer te lezen in de vorige uitgaven van de Newsflash. Het begint met een voorbereidend onderzoek bij proefdieren, in dit geval muizen.

Wanneer deze fase is afgerond begint fase 1 van het klinische onderzoek. Tijdens deze fase wordt (meestal bij gezonde vrijwilligers) vooral gekeken hoe het medicijn toegediend moet worden, hoe het in het lichaam verwerkt wordt en wat de bijwerkingen zijn. Het belangrijkste hierbij is dat blijkt dat het veilig is om dit medicijn toe te dienen.

In fase 2 wordt gekeken of het middel ook daadwerkelijk effectief is voor de beoogde aandoening. Ook de bijwerkingen worden nauwkeurig beschreven. Hier komen de patiënten in beeld. In april heeft Clementia een initiatief gestart voor zo'n onderzoek bij mensen HME-MO. In fase 2 wordt meestal een ander doseringsschema toegepast.

Hierna komt nog fase 3. Dan wordt het middel, als het effectief gebleken is en de bijwerkingen niet ernstig zijn, toegediend aan een grote groep patiënten. In deze fase 3 trial is het van belang dat de resultaten uit fase 2 bevestigd worden. Deze fase wordt nu uitgevoerd bij mensen met FOP.

In de laatste fase wordt het medicijn op de markt gebracht.

Waarom Palovarotene ook kan werken bij HME-MO

Botvoorlopercellen spelen een belangrijke rol bij het ontstaan van osteochondromen. Palovarotene zorgt ervoor dat de werking van een bepaald eiwit in die cellen vermindert. Het medicijn vermindert het cascade/signaalproces in de lichaamscellen, wat resulteert in een vermindering van de groei van osteochondromen. Uit onderzoek met Palovarotene bij muizen met HME-MO op jonge leeftijd ontwikkelden 30-80% minder osteochondromen dan onbehandelde muizen.

Ook heeft Clementia gegevens van patiënten met FOP die behandeld werden met Palovarotene. Hieruit blijkt dat er een aanzienlijke vermindering is van de hoeveelheid abnormaal bot die gevormd wordt tijdens een opflakking, tot wel > 70% in het gemiddelde botvolume na behandeling bij een opflakking/opleving van de groei van abnormale botvorming.

Omdat een deel van het mechanisme van beide aandoeningen hetzelfde is, verwacht Clementia dat ook patiënten met HME-MO baat kunnen hebben bij het medicijn.

Osteochondromen worden gevormd wanneer de groeischijf actief is. De verwachting is dat Palovarotene de vorming van nieuwe osteochondromen bij kinderen kan voorkomen. En daarmee gewrichtsmisvorming, verlies van functie en de noodzaak tot een operatie. Het doel van het klinisch onderzoek bij kinderen met HME-MO (MO-Ped) is het effect van Palovarotene op de vorming van osteochondromen te beoordelen. Ook wordt gekeken naar andere gevolgen die de lichamelijke functie en kwaliteit van leven van een proefpersoon beïnvloeden.

Wereldwijd

Inmiddels is er contact met ruim 30 ziekenhuizen/instituten over de hele wereld voor het uitvoeren van dit onderzoek. O.a. in Noord-Amerika, Japan, Australië, Turkije en Europa. Voor Nederland is er contact met

het Expertisecentrum voor HME-MO OLVG in Amsterdam. In de Verenigde Staten worden al actief deelnemers geworven. Stephanie benadrukt dat wanneer ouders (en kinderen) geïnteresseerd zijn in deelname aan het onderzoek, ze dat vooral goed met hun behandelend arts moeten overleggen.

Praktische opzet onderzoek

Het onderzoek loopt in eerste instantie voor een periode van 24 maanden. Gedurende die tijd wordt door de deelnemers het te onderzoeken medicijn gebruikt. Deelnemers kunnen tussen de 2 en 14 jaar oud zijn bij aanvang. Er zullen 12 controlemomenten zijn waarvan 7 in het ziekenhuis (in dit geval het OLVG). De overige controles kunnen thuis of in een ziekenhuis in de buurt plaatsvinden. De deelnemers worden verdeeld in drie groepen. Eén groep krijgt 2,5 mg Palovarotene (lage dosering), een andere groep 5 mg (hoge dosering) Palovarotene en de laatste groep krijgt een placebo (nepmedicijn).

De onderzoekers weten niet op voorhand wie wat krijgt.

Bij de controles zullen regelmatig röntgenfoto's worden gemaakt. Ook wordt er driemaal een Full body MRI gemaakt.

Nulmeting

Aan het begin van het onderzoek wordt de uitgangssituatie van een patiënt vastgesteld. Om een overzicht te krijgen van de ernst waarin iemand met HME-MO aangedaan is, zijn er inmiddels een aantal klassen geformuleerd:

- ❖ Klasse I: geen deformaties, geen functionele beperkingen
 - Ia: 5 of minder plekken met osteochondromen
 - Ib: meer dan 5 plekken met osteochondromen

- ❖ Klasse II deformaties, geen functionele beperkingen
 - IIa: 5 of minder plekken met deformaties
 - IIb: meer dan 5 plekken met deformaties

- ❖ Klasse III deformaties, functionele beperkingen
 - IIIa: 1 plek met deformaties
 - IIIb: meer dan 1 plek met deformaties

Kunnen kinderen er last van krijgen?

Zoals bij elk medicijn zijn ook bij Palovarotene tijdens de diverse onderzoeken bijwerkingen waargenomen. De belangrijkste zijn:

- droge huid, droge mond, droge ogen
- uitslag
- jeuk
- roodheid van de huid
- haaruitval

Deze bijwerkingen bleken goed te behandelen met behulp van een zalf of tabletten.

Een ander punt is het effect op botten en de totale skeletgroei, wat voor kinderen natuurlijk belangrijk is om in de gaten te houden.

Bij jonge muizen met HME-MO die Palovarotene kregen toegediend, werd een lichte verkorting van de botten in de ledematen waargenomen, met name bij te jonge muizen en bij hoge dosering. In het onderzoek bij de kinderen wordt Palovarotene niet bij erg jonge kinderen gegeven. Bij kinderen van 2 jaar en ouder is de verwachting dat geen effect op de lengtegroei is. Ook omdat de te testen doses in dit onderzoek lager zijn en de effecten na stopzetting van de behandeling op zijn minst gedeeltelijk omkeerbaar. De verwachting is dat de totale groei niet afwijkend zal zijn. Maar daar kunnen we niet zeker van zijn en daarom hebben we zorgvuldige beoordelingen ingebouwd in het MO-Ped trial om de botgroei nauwlettend te volgen., is de verwachting dat de totale groei niet afwijkend zal zijn. In de studies bij FOP patiënten werd geen enkele keer een voortijdige sluiting van de groeischijf opgemerkt.

Doelen van het onderzoek

Voor dit onderzoek zijn er een aantal specifieke doelen geformuleerd. De eerste is jaarlijks te bepalen hoeveel nieuwe osteochondromen er ontstaan zijn. Verder wordt er jaarlijks gekeken naar of er een verandering in het totale volume van de osteochondromen is. En er wordt gekeken hoeveel nieuwe deformaties er zijn of dat er bestaande deformaties verergeren. En uiteraard wordt bijgehouden hoeveel operaties er plaatsvinden.

Door al deze gegevens te combineren hoopt men een conclusie te kunnen trekken over de werkzaamheid van Palovarotene bij HME-MO.

OLVG en onderzoek Clementia

Als aanvulling op de presentatie Stephanie Hoffmann bracht Marieke van Wier op ons de hoogte van de stand van zaken van dit onderzoek bij het OLVG in Amsterdam.

Betrokken in OLVG

In het OLVG zullen twee artsen betrokken zijn bij het onderzoek: A. v.d. Zwan als hoofdonderzoeker en J. Ham als medeonderzoeker. Marieke is zelf als onderzoekscoördinator betrokken.

Traject van onderzoek

De procedure voor het OLVG om onderzoekscentrum te worden kent een aantal stappen. Eerst wordt er gekeken naar de haalbaarheid van het onderzoek. Vervolgens gaat er een onderzoeksvoorstel naar de Medisch Ethische ToetsingsCommissie. Na goedkeuring wordt het besproken binnen de Raad van Bestuur. Wanneer die akkoord gaat kan de voorbereiding beginnen en daarna het uiteindelijke onderzoek. Dat zijn dus een heel aantal stappen die allemaal de nodige tijd kosten.

Het onderzoeksplan

De idee is nu dat er eens per maand op donderdag een extra spreekuur zal zijn, speciaal voor het onderzoek. Alle metingen die nodig zijn worden op de dezelfde dag gedaan.

Bij alle afdelingen worden artsen en medewerkers ingezet die ervaring hebben met (angstige) kinderen. Er is een vaste onderzoeksmedewerker, dus alle patiënten hebben een vast en vertrouwd gezicht waarbij ze met hun vragen terecht kunnen.

Metingen in OLVG

Alle benodigde metingen in het OLVG zullen waarschijnlijk volgens het onderstaande schema worden gedaan:

	Screening	dag 1	6 mnd	12 mnd	18 mnd	24 mnd	+ 4 wk
Orthopedisch chirurg/ onderzoeksmedewerker/ doktersassistente	x	x	x	x	x	x	x
Kinderarts	x			x		x	
Evt. beoordeling sedatie MRI/ kindergeneeskunde	x						
Gehoortest/KNO		x		x		x	
Oogtest/oogheelkunde		x		x		x	
ECG/cardiologie	x	x		x		x	
Röntgenfoto's/radiologie	x	x	x	x	x	x	
DEXA scan/radiologie		x	x	x	x	x	
MRI/radiologie		x		x		x	
Bloedafname	x	x	x	x	x	x	x
Urine inleveren	x	x	x	x	x	x	x