

# Een 12 maanden durende, longitudinale, observationele studie naar het natuurlijk beloop bij patiënten met de ziekte van Sanfilippo type A (MPS IIIA)

Gepubliceerd: 15-09-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

1. Primaire doel(en) De primaire doelen van de studie zijn:\* Evalueren van het verloop van ziekteprogressie bij patiënten met MPS IIIA die niet worden behandeld met experimentele medicatie als uitgangspunt voor toekomstige studies naar behandelingen...

|                             |                                                           |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | -                                                         |
| <b>Status</b>               | Zal niet starten                                          |
| <b>Type aandoening</b>      | Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen          |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON32977

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

MPS IIIA studie

### Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
- Geestelijke achterstandsstoornissen

### Synoniemen aandoening

MPS IIIA, Sanfilippo syndroom type A

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Shire Human Genetic Therapies

**Overige ondersteuning:** Shire HGT

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** MPS IIIA, Natuurlijk beloop, Surrogaat eindpunt studie, Syndroom van Sanfilippo type A

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

De primaire eindpunten van deze studie zijn het evalueren van de ernst en progressie van MPSIIIA op basis van klinische en laboratorium parameters, zoals:

- \* Ontwikkelingsleeftijd in het algemeen en het bereiken en verliezen van specifieke ontwikkelingsmijlpalen.
- \* Centraal zenuwstelsel functioneren, zoals globale en specifieke ontwikkeling van cognitie, spraak en motorische vaardigheden.
- \* Bepalen van serum, urine en liquor gehalten van heparansulfaat en afbraakproducten van heparansulfaat.

### Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten van deze studie zijn:

- \* Bepalen van verandering van baseline van bijkomende klinische parameters (bijvoorbeeld gestandaardiseerd neurocognitief en ontwikkelingsonderzoek, neurologisch functioneren, ontwikkelingsleeftijd, slaap, MRI afwijkingen en gehoor (BERA))
- \* Kwantitatieve additionele biomarkers van centraal zenuwstelsel integriteit/schade in liquor, zoals markers van neurale en astrocyt celintegriteit.

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Sanfilippo syndroom of MPS (mucopolysaccharidose) type III, is een lysosomale stapelingsziekte (LSD), veroorzaakt door een deficiëntie van een van de vier enzymen nodig voor de afbraak van het glucosaminoglycaan (GAG) heparansulfaat in lysosomen. Er bestaan vier verschillende subtypen (type A,B,C, en D), die worden veroorzaakt door een specifieke enzymdeficiëntie betrokken bij de lysosomale afbraak van heparansulfaat.

MPS IIIA wordt veroorzaakt door een deficiëntie van het enzym heparan-N-sulfatase (sulfamidase). Door afwezigheid van dit enzym, hopen intermediären van de heparansulfaat-afbraak zich op in de lysosomen van neuronen en gliacellen, met daarnaast in mindere mate stapeling in overige weefsels buiten de hersenen.

MPS III is het meest voorkomende mucopolysaccharidose; In Nederland is subtype A het meest voorkomende subtype. Subtype A en B zijn wereldwijd verantwoordelijk voor ongeveer 90% van de MPS III patiënten. De geboorteprevalentie van MPS IIIA is geschat op 1.28 per 100,000 in Australi\*, 1.16 per 100,000 in Nederland and 0.88 per 100,000 in Duitsland.

Samenvattend is er een wijdverspreide geografische prevalentie van MPS IIIA met een globaal gemiddelde geboorteprevalentie van 1 in 100.000 geboorten.

MPS IIIA symptomen ontstaan rond de leeftijd van 2 tot 6 jaar in de meerderheid van de patiënten die ernstig aangedaan zijn. Echter de diagnose wordt vaak enkele jaren later gesteld, nadat de eerste symptomen al enige tijd bestaan.

Er bestaat een breed spectrum aan ernst van de klinische symptomen tussen patiënten. Het centraal zenuwstelsel (CNS) is het meest ernstig aangedane orgaansysteem bij patiënten met MPS IIIA, wat zich klinisch uit in problemen bij de spraakontwikkeling, motorische vaardigheden en intellectuele ontwikkeling. Daarnaast is sprake van gedragsproblematiek, zoals onder andere agressiviteit, extreme onrust en hyperactiviteit die tevens bijdragen aan slaapproblemen. In tegenstelling tot andere MPS typen zijn overige organen slechts mild aangedaan, met bij sommige patiënten hepatosplenomegalie zonder aanwijzingen voor functieproblemen. Tevens worden perioden van onverklaarbare, ernstige diarree gerapporteerd.

Samenvattend hebben patiënten met MPS IIIA een duidelijk ontwikkelingsachterstand en een significant verkorte levensverwachting van gemiddeld 15-18 jaar. Een mildere variant is recent beschreven waarbij patiënten een langzamere progressie van de ziekte en langere overleving laten zien, in circa 10% van de Duitse patiënten met MPS IIIA. Deze patiënten hebben echter nog steeds een zeer ernstig progressief ziektebeeld met een ernstige ontwikkelingsachterstand.

De diagnostische methode van keuze is kwantificatie van de sulfamidase activiteit in leucocyten of fibroblasten. Daarnaast kan de diagnose nog worden

bevestigd door genotypering. Bepaling van heparansulfaat in de urine kan dienen als screeningsmethode, deze screening is echter in sommige gevallen vals-negatief.

Een van de doelen van Shire Human Genetic Therapies (Shire HGT) is het ontwikkelen van enzymtherapie (ERT) voor MPS IIIA patiënten met recombinant menselijk enzym: heparan-N-sulfatase (rhHNS). Een grote moeilijkheid bij het behandelen van lysosomale stapelingsziekte waarbij het centraal zenuwstelsel is aangedaan (zoals MPS III) is echter het overkomen van de bloed-hersenbarrière. Bij studies naar ERT bij dieren wordt de ERT toegediend in de liquor via een intrathecale (IT) toedieningswijze, aangezien het met intraveneuze toediening niet mogelijk is de bloed-hersenbarrière te passeren. Tijdens de eerste onderzoeken naar het gebruik van intraspinale ERT bij MPS I patiënten leek dit veilig en effectief bij de behandeling van \*spinal cord compression\*.

Om te bepalen wat de primaire pharmacodynamische activiteit is van IT toegediende ERT, is het essentieel te begrijpen welke concentraties van heparansulfaat en afbraakproducten van correleren met de pathologie bij MPS III. De liquor zal worden onderzocht als surrogaat voor het centraal zenuwstelsel op hoeveelheden heparansulfaat en afbraakproducten.

Momenteel zijn er geen publicaties over de hoeveelheden van substraat van sulfamidase (zoals heparansulfaat en zijn afbraakproducten) in liquor. Het doel van deze studie is daarom het bepalen van de hoeveelheden heparansulfaat en gesulfateerde oligosacchariden afgeleid van deze GAG in liquor van patiënten met MPS IIIA, die momenteel niet worden behandeld met experimentele behandelingen.

Gegevens over het natuurlijk beloop van MPS IIIA zijn essentieel om informatie te krijgen over de metingen die nodig zijn om de effecten van ERT bij MPS III in de toekomst te kunnen beoordelen. Prospectieve natuurlijk beloop studies zijn tot op heden niet uitgevoerd bij individuen met MPS IIIA.

De huidige longitudinale, prospectieve, observationele, natuurlijk beloop studie bij patiënten met MPS IIIA zal worden uitgevoerd om natuurlijke progressie van de ziekte te documenteren en om data te genereren die nodig is voor de ontwikkeling van toekomstige therapeutische studies bij MPS IIIA, zoals ERT met rhHNS. Tijdens deze studie zal geprobeerd worden ziekte progressie te correleren met biochemische, ontwikkelings-, beeldvormings-, neurofysiologische en neurocognitieve metingen.

MPS III is een zeer ernstige neurodegeneratieve aandoening, waarvoor tot op heden geen enkele therapie beschikbaar is. Een zeer grote behoefte bestaat naar een behandeling voor dit ernstige ziektebeeld. De hoop is dat de huidige studie de klinische gegevens en informatie over biomarkers zal geven die onmisbaar is voor de ontwikkeling van toekomstige studies voor de behandeling van MPS IIIA patiënten met ERT.

## **Doel van het onderzoek**

### **1. Primaire doel(en)**

De primaire doelen van de studie zijn:

4 - Een 12 maanden durende, longitudinale, observationele studie naar het natuurlijk ... 4-05-2025

- \* Evalueren van het verloop van ziekteprogressie bij patienten met MPS IIIA die niet worden behandeld met experimentele medicatie als uitgangspunt voor toekomstige studies naar behandelingen.
- \* Bepalen van de hoeveelheid heparansulfaat en afbraakproducten van heparansulfaat in serum, urine en liquor gemeten over 12 maanden.

## 2. Secundaire doel(en)

De secundaire doelen van de studie zijn:

- \* Verkrijgen van klinische uitkomstmaten en biologische samples die indicatoren of markers van ziekte ernst en progressie kunnen zijn.

## 3. Explorerende doelen

De explorerende doelen van de studie zijn:

- \* Vergelijken van serum, urine en liquor gehalte van GAG gerelateerde biomarkers (totaal aantal GAG's, heparansulfaat en afbraakproducten) voor gebruik voor diagnostische doeleinden
- \* Creëren van een referentiegroep waarmee toekomstige met enzymtherapie behandelde patiënten kunnen worden vergeleken in toekomstige klinische trials.
- \* Onderzoeken van algemene dagelijkse levensverrichtingen (ADL) en kwaliteit van leven

## Onderzoeksopzet

De huidige studie is een two-center longitudinale, prospectieve, observationele, natuurlijk beloop studie bij patiënten met MP IIIA. De studie is ontworpen om potentiële surrogaat eindpunten te identificeren en kwantificeren die kunnen worden gebruikt in toekomstige studies naar enzymtherapie bij MPS IIIA door middel van diverse onderzoeken, zoals gestandariseerde metingen van klinische, biochemische, ontwikkelings- en beeldvormings-parameters. De studie heeft de volgende 5 meetpunten:

- \* Screening: Binnen 30 dagen van de baseline evaluatie.
- \* Baseline (Dag 0): Binnen 30 dagen na toestemming en de eerste screening
- \* Assessment 1: Het 6 maanden bezoek ( $\pm 14$  dagen) van baseline (Dag 0).
- \* Assessment 2: Het 12 maanden bezoek ( $\pm 14$  dagen) of einde studie bezoek (EOS) van baseline (Dag 0).

Het einde studie bezoek (EOS) zal plaats vinden als de patiënt uit de studie gaat voor het 12 maanden bezoek. De EOS zal plaats vinden zo snel mogelijk (+14 dagen) nadat de patiënt (familie van de patiënt) deelname aan de studie beëindigd. De onderzoeken van de EOS zullen de onderzoeken van het 12 maanden bezoek zijn.

- \* Follow-up contact voor de veiligheid: 7 ( $\pm 2$  days) na het 12 maanden bezoek of EOS.

Getekende toestemming en informed consent (van vertegenwoordigers) zullen worden verkregen voor de screening en de start van de studie en alle gerelateerde onderzoeken.

Patiënten zullen worden gescreend voor toetreden tot de studie, initieel op basis van biochemische bevestiging van de diagnose, op basis van enzym meting (wanneer dit niet reeds is uitgevoerd voor deze studie door een door Shire HGT goedgekeurd laboratorium). Patiënten zullen tevens andere screenings-onderzoeken ondergaan om te bepalen of ze aan de inclusiecriteria of exclusiecriteria voldoen (zie beschrijving in Appendix 1 Schedule of Events van het protocol).

Patiënten die voldoen aan de screeningscriteria zullen in de studie worden geïncludeerd. Na inclusie zal de patiënt de baselineonderzoeken ondergaan. De baseline onderzoek omvatten (de complete lijst is opgenomen in het Schedule of Assessments in het protocol):

- \* Slaap vragenlijsten
- \* Child Health Questionnaire\* (CHQ) Parent Form 50 Questions
- \* Child Health Questionnaire\* (CHQ) Child Form 87
- \* Infant Toddler Quality of Life Questionnaire\* (ITQOL)
- \* MRI
- \* Ruggeprik (LP)
- \* Interocraniale drukmeting (ICP)
- \* Liquormonster
- \* Gehoorsonderzoek (BERA of ABR genoemd)

Let op: De Baseline, 6 maanden, 12 maanden, en EOS bezoeken mogen tussen 2 (achtereenvolgende) en 5 dagen (maximaal) in beslag nemen; de neurocognitieve en ontwikkelingstesten moeten zijn voltooid voor een patiënt onder narcose gaat voor overige onderzoeken.

Bij studieonderdelen waarvoor anesthesie nodig is zullen alle veiligheidsmaatregelen in acht worden genomen om de risico's van de narcose te minimaliseren.

Samenvattend zullen tijdens de assessments (bezoeken) de volgende onderzoeken worden uitgevoerd: MRI-hersenen, gehoorsonderzoek (BERA of ABR), Intracraniale drukmeting met daaropvolgende een lumbaalpunctie met afname van liquor.

Elke keer wanneer deze onderzoeken worden uitgevoerd zal de patiënt onder narcose worden gebracht onder gecontroleerde strak gemonitorde condities. Ondanks dat deze onderzoeken zullen leiden tot een substantiële toename van kennis die essentieel is voor de ontwikkeling van toekomstige therapeutische studies bij MPS IIA is er voor de deelnemende patiënt geen sprake van duidelijk voordeel. Het is mogelijk dat de resultaten van de verschillende onderzoeken (bijvoorbeeld MRI) leiden tot de identificatie van andere pathologie, welke verantwoordelijk kan zijn, of verergering kan geven van symptomen toegeschreven aan de MPS IIIA.

Alle patiënten zullen een \*Safety follow-up call\* telefoongesprek of ziekenhuisbezoek ondergaan 7 ( $\pm$ 2) dagen na het 12-maanden (of EOS) bezoek. De sponsor kan de studie op elk moment stop zetten. Patiënten (vertegenwoordigers, aangezien er geen wilsbekwame patiënten zijn met MPS IIIA) mogen zich op elk moment terug trekken, zonder opgave van redenen, zonder dat dit invloed heeft op hun medische zorg of toekomstige mogelijkheden voor

onderzoeksdeelname. Een onderzoeker mag een patiënt op elk moment terug trekken bij medische of administratieve redenen. Patiënten die zich terug trekken moeten het EOS bezoek moeten ondergaan op het moment van stoppen van de studie. Patiënten die de studie volbrengen zullen door de onderzoekers op de hoogte worden gebracht van elke op de studie volgende therapeutische studie. Wanneer de patiënt voor deze therapeutische studie aan de inclusiecriteria voldoet zal deze de mogelijkheid krijgen aan deze studie deel te nemen. De sponsor kan echter niet garanderen dat een dergelijke studie zal worden uitgevoerd, of een patiënt een plek in een dergelijke toekomstige studie garanderen. Bij Appendix 1, Schedule of Events, vindt u een complete overzicht van de onderzoeken.

## **Inschatting van belasting en risico**

De risico's van de studie zijn geassocieerd met de verschillende onderzoeken. De risico's van anaesthesie zijn klein maar kunnen bestaan uit irregulaire hartslag, verhoging of verlaging van de bloeddruk, een snelle stijging van lichaamstemperatuur, moeilijkheden met ademen, hartinfarct of beroerte, een reactie op de medicatie die gebruikt wordt bij de narcose of door door veranderingen in hartslag, bloeddruk, lichaamstemperatuur of ademhaling.

Een rugprik kan een milde tot ernstige hoofdpijn veroorzaken, die enkele dagen kan duren. Risico's van de rugprik zijn daarnaast pijn op de prikplaats, meningitis (hersenvliesontsteking), mislukte prik, bloeding en lekkage van liquor.

Om het risico van de rugprik op hoofdpijn zo klein mogelijk te houden, moet de patiënt na de prik 2 uur op de rug blijven liggen.

De risico's van bloedafname kunnen minimale pijn en ongemak op de prikplaats zijn. Daarnaast is er een klein risico op flauw vallen, hematoomvorming, zwelling of infectie op de prikplaats.

Voordeel: De patiënt zal goed worden begeleid door de studieartsen gedurende de studieperiode. De resultaten van de onderzoeksstudie zullen een groepsvoordeel geven, aangezien kennis opgedaan tijdens de studie gebruikt zal worden in begeleiding en toekomstige behandeling van andere MPS IIIA patiënten.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Shire Human Genetic Therapies

700 Main Street  
Cambridge, MA 02139  
US

## Wetenschappelijk

Shire Human Genetic Therapies

700 Main Street  
Cambridge, MA 02139  
US

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)  
Adolescenten (16-17 jaar)  
Volwassenen (18-64 jaar)  
Kinderen (2-11 jaar)  
65 jaar en ouder

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. De patiënt heeft een activiteit van het enzym heparansulfatase  $\geq 10\%$  van de onderste grens van de normale range in fibroblasten of leucocyten (gebaseerd op de normale range voor diagnostiek in een laboratorium dat door Shire HGT, de sponsor van de studie, wordt geaccepteerd).  
EN
2. De patiënt heeft een normale activiteit van een ander sulfatase enzym (om de aanwezigheid van de ziekte 'multiple sulfatase deficiëntie' uit te sluiten).
3. De patiënt heeft een leeftijd van  $\geq 3$  jaar en een ontwikkelingsleeftijd  $> 1$  jaar
4. De patiënt is medisch gesproken in een stabiele conditie waardoor verwacht kan worden dat hij/zij het protocol kan volgen, inclusief het reizen, zonder een onevenredig last op te leveren voor de patient of zijn/haar familie.
5. De ouders of voogd van de patient heeft vrijwillig het door de medisch ethische commissie

goedgekeurde 'informed consent' formulier getekend, en de het informatieformulier over de studie is gelezen en begrepen en er was alle tijd om dit te bespreken en er vragen over te stellen.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. De patient heeft een ernstige aandoening van het centraal zenuwstelsel en/of een ernstige gedragsstoornis, die geen verband houden met de ziekte MPS IIIA, die de wetenschappelijke waarde van de studie nadeling zouden kunnen beïnvloeden.
2. Patiënten die door verschijnselen van de ziekte MPS IIIA niet in staat zijn de neuropsychologische testen of onderzoeksprocedures te ondergaan.
3. Patiënten die zwanger zijn of die dat kunnen worden en voor wie geen acceptabele maatregelen zijn genomen om dit te voorkomen
4. De patiënt is blind en/of doof
5. De patiënt is bekend met een (mogelijke) overgevoeligheid tegen medicijnen die bij de anesthesie nodig zullen zijn of heeft een onacceptabel hoog risico op complicaties ten gevolge van de anesthesie, zoals onder meer ernstige luchtwegproblemen.
6. Bij de patiënt of in de familie van de patient komt het maligne hyperthermie syndroom voor of het maligne neuroleptica syndroom, of andere anesthesie gerelateerde complicaties.
7. De patiënt heeft eerder complicaties van een liquor punctie gehad die het uitvoeren van een liquor punctie duidelijk opnieuw kunnen compliceren.
8. De patiënt heeft een moeilijk instelbare vorm van epileptie.
9. Bij de patiënt is eerder een verhoogde intracraniele druk vastgesteld of een openingsdruk bij LP die groter is dan 30 cm H<sub>2</sub>O, die niet adequaat behandeld is.
10. De patiënt gebruikt psychotrope medicatie die het onderzoek nadeling kan beïnvloeden.
11. De patiënt gebruikt medicatie die de bloedstolling negatief beïnvloedt en die niet zolang van te voren gestopt kan worden om dit effect op te heffen, en waarvan verwacht mag worden dat dit een verhoogd risico bij de ingrepen tijdens de studie (met name de LP) kan geven.
12. De patiënt heeft gedurende de periode van 30 dagen voor de start van het onderzoek, of zal tijdens het onderzoek, een onderzoeksmedicatie gebruiken voor de ziekte MPS IIIA, of wordt tijdens het onderzoek geïncorporeerd in een andere studie waarbij medicijnen of materialen worden gebruikt.
13. De patiënt heeft een stamceltransplantatie (beenmerg- of navelstrengbloed) ondergaan.
14. De ouders of voogd(en) van de patiënt kunnen de aard van het onderzoek of de mogelijke consequenties van het onderzoek niet overzien, of willen/kunnen of zullen de in het protocol vastgelegde onderzoeken niet laten ondergaan.

## **Onderzoeksopzet**

## Opzet

**Type:** Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

## Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

(Verwachte) startdatum: 01-07-2009

Aantal proefpersonen: 5

Type: Verwachte startdatum

## Ethische beoordeling

Niet beschikbaar

## 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

CCMO

### ID

NL27898.018.09