

Natuurlijk beloop, effecten van enzymtherapie en gezondheids-economische aspecten bij patiënten gediagnosticeerd met Mucopolysaccharidose type I,II en VI. Lange termijn follow-up van onbehandelde patiënten en patiënten die behandeld worden met commercieel beschikbaar Aldurazyme, Elaprase en Naglazyme.

Gepubliceerd: 19-04-2007 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

Het doel van deze studie is meer inzicht te verkrijgen in de veiligheid en de effectiviteit van enzymtherapie bij patiënten met MPS I, II en VI in de Nederlandse populatie. Ook dient het onderzoek ervoor om richtlijnen op te stellen voor...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35691

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Effect van enzym therapie bij MPS type I, II en VI

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
- Aangeboren metabolismestoornissen
- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

lysosomale stapelingsziekten (ziekte van Hurler, ziekte van Hunter en ziekte van Maroteaux-Lamy)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, CVZ (via ZonMW) TI Pharma (deelonderzoek neonatale screening)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Enzym therapie, Gezondheids-economische aspecten, Mucopolysaccharidosen, Natuurlijk beloop

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Overleving
- Uithoudingsvermogen
- Bewegingsuitslagen van de gewrichten
- Mentaal en sociaal functioneren
- Longfunctie, apneusyndroom en beademingsbehoefte
- Cardiale hypertrofie en cardiale functie
- GAG gehalte in de urine
- Grootte van lever en milt
- Morfometrie van het gelaat
- Economische aspecten

- Kwaliteit van leven
- Enzymactiviteit in Bloodspots/Guthriekaarten

Secundaire uitkomstmaten

niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De mucopolysaccharidosen (MPS) zijn een groep van erfelijke lysosomale stapelingsziekten. De ziektebeelden worden veroorzaakt door deficienties in de verschillende enzymen betrokken bij de afbraak van glucosaminoglycanen (GAG's). Dit resulteert in ophoping van deels afgebroken GAG's in verschillende orgaansystemen. Bij in MPS I and II worden dermatan and heparan sulfaat gestapeld en bij MPS VI alleen dermatan sulfaat.

Bij de symptomen van de verschillende typen MPS zijn verschillende orgaansystemen betrokken. Bij alle typen is sprake van een chronisch, progressief ziektebeeld dat uiteindelijk leidt tot vroegtijdig overlijden. Karakteristieke symptomen zijn grove gelaatskenmerken, skeletafwijkingen en vergroting van lever en milt. Daarnaast kunnen gehoor, visus en gewrichten zijn aangedaan en hebben sommige patiënten cardiale en respiratoire problemen. Bij de ernstige vormen van MPS I en II komt tevens mentale retardatie voor. De mucopolysaccharidosen zijn zeldzame ziektebeelden met een geschatte geboorteprevalentie van 1 in 22.000 voor alle typen MPS samen.

Tot voor kort bestond er geen effectieve behandeling voor MPS I, II en VI. Recent is enzymtherapie goedgekeurd voor behandeling van patiënten met MPS I, II en VI. Echter, tot nu toe zijn de gegevens die bekend zijn over het effect van enzymtherapie beperkt. Het is noodzakelijk dat er onderzoek gedaan wordt naar de effecten van enzymtherapie. Daarnaast is het noodzakelijk kennis over het natuurlijk beloop van de ziektebeelden te vergroten om het werkelijke effect van therapie te kunnen meten.

Hoewel de gestandaardiseerde follow-up van behandelde patiënten nog beperkt is, lijkt het alsof de behandeling voor mucopolysaccharidose type I, II en VI het meest effectief is als deze zo snel mogelijk na het stellen van de diagnose start. Tevens is er voor patiënten met de ziekte van Hurler (MPS I) beenmergtransplantatie een behandeloptie. Deze therapie is het meest effectief als deze gegeven wordt voor het tweede levensjaar, maar het liefst direct na de geboorte. Als de diagnose eerder gesteld wordt kunnen patiënten met de ziekte van Hurler eerder aangemeld worden voor een beenmergtransplantatie en de

overige MPS patienten kunnen vroeger starten met enzym vervangingstherapie. Een logische manier om de diagnostische delay te ondervangen is het toevoegen van MPS I, II en VI aan de landelijke hielprikscreening.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is meer inzicht te verkrijgen in de veiligheid en de effectiviteit van enzymtherapie bij patienten met MPS I, II en VI in de Nederlandse populatie. Ook dient het onderzoek ervoor om richtlijnen op te stellen voor thuisbehandeling en om de gezondheids-economische aspecten in kaart te brengen. Verder is het van belang de kennis omtrent het natuurlijk beloop van deze aandoeningen te vergroten.

Tot slot onderzoeken we de mogelijkheid en wenselijkheid van het toevoegen van screening op MPS I, II en VI aan de landelijke hielprikscreening.

Onderzoeksopzet

Het is een therapeutische studie met een geregistreerd geneesmiddel. Hierbij worden de patienten gedurende tenminste 3 jaar (met een maximum tot 2013) gevolgd door middel van gericht lichamelijk/neurologisch onderzoek gecombineerd met aanvullend onderzoek naar uithoudingsvermogen, longfunctie, grootte en functie van het hart, grootte van lever en milt, bewegingsuitslagen van de gewrichten, visus en gehoor, kwaliteit van leven en mentaal en sociaal functioneren.

Voor het deelonderzoek naar neonatale screening zal in bloodspots van patiënten met MPS I, II en VI, ouders van patiënten en anonieme bloodspots van het RIVM enzymactiviteit gemeten worden met twee methoden: fluorimetrisch en tandem mass spectrometrie. Voor het onderzoek naar de mentale ontwikkeling van patienten met MPS VI worden broertjes en/of zusjes van patienten met dezelfde meetinstrumenten als gebruikt bij de patienten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De MPS I patiënten die deelnemen aan het therapeutische onderdeel van de studie zullen behandeld worden met Aldurazyme, MPS II patiënten met Elaprase en MPS VI patiënten met Naglazyme. Al deze middelen zijn geregistreerde (wees)geneesmiddelen voor behandeling van patiënten met MPS I, II en VI. Behandeling houdt in dat patiënten 1 maal per week een infuus toegediend krijgen met Aldurazyme, Elaprase of Naglazyme. De behandeling vindt plaats in het Erasmus MC/ Sophia Kinderziekenhuis.

Inschatting van belasting en risico

Behoudens risico verbonden aan een huidbiopt bestaan er geen andere duidelijke risico's aan deelname aan deze studie.

De patiënten dienen 1 x per week naar het ziekenhuis te komen voor de behandeling. Alle extra onderzoeken zullen zoveel mogelijk op dezelfde dag als

de infusie gepland worden, om te voorkomen dat de patiënt extra dagen naar het ziekenhuis dient te komen.

Voor het deelonderzoek naar neonatale screening zullen ouders van patienten met MPS I, II en VI eenmalig 7 ml bloed afstaan ter analyse.

Voor het deelonderzoek naar mentale ontwikkeling zullen broertjes en zusjes tegelijkertijd met de patienten worden opgeroepen, dit om de belasting en tijdsinvestering zo minimaal mogelijk te houden.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molenwaterplein 60
Rotterdam 3015 GJ
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molenwaterplein 60
Rotterdam 3015 GJ
NL

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)

De patiënt moet een bevestigde deficiëntie hebben van het enzym a-L-iduronidase (MPS I), iduronidate-2-sulfatase (MPS II), of N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (MPS VI); of een bevestigde mutatie in het gen coderend voor a-L-iduronidase (MPS I), iduronidate-2-sulfatase (MPS II), of N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (MPS VI).

De patiënt heeft tenminste één evaluatie ondergaan waarbij de ernst van de ziekte in kaart is gebracht en de urgentie van de behandeling is bepaald.

Patiënt en/of ouders/voogd van de patiënt (als de patiënt jonger is dan 18 jaar) moeten een schriftelijk informed consent hebben ondertekend. Ouders die deelnemen aan het deelonderzoek naar neonatale screening moeten bewezen drager zijn van mucopolysaccharidosis type I, II of VI. Bij deze ouders is in het verleden reeds dragerschap aangetoond.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

De patiënt (of ouder/voogd) is niet in staat of niet bereid om zich te houden aan het studieprotocol.

De patiënt heeft ernstige neurologische schade, zich uitend in:

- Geheel of bijna gehele afwezigheid van corticale activiteit (vegetatieve staat)
- Onbehandelbare insulden
- Verlies van alle (of bijna alle) vermogens tot communiceren

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 05-07-2007
Aantal proefpersonen: 50
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Aldurazyme
Generieke naam: Recombinant humaan alpha-l-iduronidase
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Elaprase
Generieke naam: recombinant humaan iduronate-2-sulfatase
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Naglazyme
Generieke naam: recombinant humaan arylsulfatase B
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-04-2007
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-07-2007
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-12-2009
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-10-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-10-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2007-001453-26-NL
CCMO	NL16889.078.07