

Een fase I/II studie naar de veiligheid, verdraagbaarheid en doseringsfrequentie met oplopende doses van Recombinante Humane Heparane N-Sulfatase (rhHNS), intrathecaal toegediend via een intrathecaal instrument voor geneesmiddeltoediening bij patiënten met het Sanfilippo-syndroom type A (MPS IIIA)

Gepubliceerd: 20-07-2010 Laatste bijgewerkt: 02-05-2024

Primaire doelstelling(en): De primaire doelstellingen van deze studie zijn: * Het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van rhHNS via oplopende doses die maandelijks worden toegediend op intrathecale (IT) wijze gedurende 6 maanden bij patiënten...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Aangeboren metabolismestoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36295

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MPS IIIA EVT studie

Aandoening

- Aangeboren metabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

MPS IIIA, Sanfilippo syndroom Type A

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Shire

Overige ondersteuning: Shire Human Genetic Therapies;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Enzym vervangings therapie, Fase I/II studie, MPS IIIA, Syndroom van Sanfilippo type A

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

* Het bepalen van de veiligheid van intrathecale toediening van rhHNS, zoals

gemeten

door bijwerkingen (per type en ernstigheidsgraad), veranderingen in uitslagen

van

klinische laboratoriumtests (serumchemie, waaronder leverfunctietests,

hematologie

en urineanalyse), 12-kanalen-elektrocardiogrammen, CSV-chemie (waaronder

celtellingen en inflammatoire markers) en anti-rhHNS antilichamen (in CSV en

serum).

Secundaire uitkomstmaten

* Het (per dosisgroep) bepalen van de effecten van IT toediening van rhHNS,

zoals

gemeten door (1) afwijking van de baselinewaarden en (2) vergelijking met de waarden verkregen in een longitudinale, 12-maandse studie van de natuurlijke voorgeschiedenis van onbehandelde patiënten met MPS IIIA in het Shire HGT-SAN-053 Surrogate Endpoint-studie, op de volgende metingen/beoordelingen gedurende een totale periode van 6 maanden:

- * Gestandaardiseerde neurocognitieve en gedragsbeoordelingen, zoals gemeten met de Bayley Scales of Infant Development, Third Edition (BSID-III) en de Kaufman Assessment Battery for Children, Second Edition (KABC-II).

- * Sanfilippo-specifieke gedragsbeoordelingsschalen, zoals gemeten met het Four-Point Scoring System/Total Disability Score (FPSS/TDS) en de Sanfilippo Behavioral Rating Scale (SBRS).

- * Beoordeling van grove en fijne motorieke vaardigheden en vrijwillige beweging, zoals gemeten met de Movement Assessment Battery for Children, Second Edition (MABC-2).

- * Functioneel adaptief gedrag, zoals gemeten met de Vineland Adaptive Behavioral Scales, Second Edition (VABS-II).

- * Kwaliteit van leven (Quality of life - QoL), zoals gemeten met de Child Health Questionnaire* Parent Form 50 (CHQ-50) Questions and Child Health Questionnaire* Child Form 87 (CHQ-87), Infant Toddler Quality of Life Questionnaire* (ITQOL) en Children*s Sleep Habits Rating Scale.

- * Concentratie van rhHNS in CSV en serum.

- * Concentratie van inflammatoire cytokinen in serum en CSV.

- * Concentratie van heparaansulfaat en heparaansulfaatderivaten in urine, CSV en,

indien mogelijk, in serum.

* Concentratie van exploratieve biomarkers in CSV, serum en urine (mogelijke surrogaatmarkers van werkzaamheid).

* Magnetische resonantie imaging (MRI) van de hersenen en auditory brainstem response (ABR), ook Brainstem Auditory Evoked Potentials genoemd.

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.

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*.

Bij de huidige studie zal recombinant menselijk enzym worden toegedient via een intrathecale (IT) toedieningswijze, waarbij de veiligheid en effectiviteit zullen worden onderzocht. De hoop is dat door deze methode de ziekte van Sanfilippo tot stilstand kan worden gebracht.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling(en):

De primaire doelstellingen van deze studie zijn:

- * Het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van rhHNS via oplopende doses

die maandelijks worden toegediend op intrathecale (IT) wijze gedurende 6 maanden bij patiënten met MPS IIIA.

- * Het bepalen van de veiligheid, verdraagbaarheid en doorgankelijkheid van een chirurgisch geïmplanteed intrathecally instrument voor geneesmiddeltoediening (IDDD) bij patiënten met MPS IIIA.

Secundaire doelstelling(en):

De secundaire doelstellingen van deze studie zijn:

- * Het per behandelgroep bepalen van de effecten van de IT toediening van rhHNS, zoals gemeten als (1) afwijking van de baselinewaarden en (2) vergelijking met de

waarden verkregen in een longitudinale, 12-maandse studie van de natuurlijke voorgeschiedenis van onbehandelde patiënten met MPS IIIA in de Shire HGT-SAN-053 Surrogate Endpoint-studie, op de volgende metingen/beoordelingen gedurende een periode van 6 maanden:

- * Gestandaardiseerde neurocognitieve en gedragsanalyses, Sanfilippo-specifieke gedragsbeoordelingsschalen, beoordeling van grove en fijne motoriek, functionele adaptieve beoordelingsschalen, vragenlijsten omtrent kwaliteit van leven en Children's Sleep Habits Rating Scale.
- * Concentratie van rhHNS in hersenvocht (cerebrospinaal vocht, CSV) en serum.
- * Concentratie van biomarkers van de veiligheid en potentiële surrogaat biomarkers van de werkzaamheid in CSV, urine en serum.
- * Concentratie van heparaansulfaat en heparaansulfaatderivaten in urine en CSV, zoals gemeten in totaal circa 6 maanden.
- * Magnetische resonantie imaging (MRI) van de hersenen en auditory brainstem response (ABR), ook Brainstem Auditory Evoked Potentials genoemd.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrische studie met meerdere, escalerende doses ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid en klinische activiteit tot maximaal 3 toedieningsniveaus (10, 45 en 90 mg maandelijks gedurende 6 maanden) van rhHNS toegediend via een IDDD bij patiënten met het Sanfilippo-syndroom Type A.

De patiënten worden toegewezen aan 1 van 3 behandelgroepen:

- * Groep 1: rhHNS maandelijks toegediend via IT injectie 10 mg gedurende in totaal 6 maanden
- * Groep 2: rhHNS maandelijks toegediend via IT injectie 45 mg gedurende in totaal 6 maanden
- * Groep 3: rhHNS maandelijks toegediend via IT injectie 90 mg gedurende in totaal 6 maanden

Deze studie is als volgt in 7 perioden ingedeeld:

- * Screening: binnen 60 dagen vóór het implanteren van het IDDD.
- * Chirurgische implantatie van het IDDD: week 1, dag 1 t/m 7. Bestaat uit beoordelingen voorafgaande aan de ingreep, chirurgische implantatie van het IDDD op dag 2 en vervolgevaluaties op dag 3 t/m 7 na de ingreep.
- Baseline: week 2, dag 1 en 2. De beoordelingen van de veiligheids-, biochemische en neurologische baselinemetingen (dag 1) vinden plaats op de dag voorafgaande aan de eerste IT injectie. De analyse van het CSV-staal wordt uitgevoerd bij de patiënten op dag 2, direct voorafgaande aan de eerste IT injectie met het onderzoeksgeneesmiddel.
- * Behandelperiode: week 2 (eerste IT toediening) t/m week 22, (laatste IT toediening). Intrathecale toediening van rhHNS vindt plaats op dag 2 (± 2) dagen

van elke behandelweek (week 2, 6, 10, 14, 18 en 22).

* Procedures aan het eind van de studie: week 26, 30 (± 7) dagen na de laatste toediening van rhHNS bij patiënten die de studie voltooiën en 30 (± 7) dagen na de laatste toediening van rhHNS bij patiënten die de studie voortijdig beëindigen.

* Follow-up van de veiligheid: week 30, 30 (± 7) dagen na de procedures aan het eind van de studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten krijgen bij de start van de studie een intrathecaal instrument voor geneesmiddeltoediening (IDDD) geplaatst. Hierna krijgen zij maandelijks intrathecale enzymtherapie toegediend.

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 liquorpunctie uit het IDDD of ruggenprik kan een milde tot ernstige hoofdpijn veroorzaken, die enkele dagen kan duren. Risico's van de ruggenprik zijn daarnaast pijn op de prikplaats, meningitis (hersenvliesontsteking), mislukte prik, bloeding en lekkage van liquor. Om het risico van de ruggenprik 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.

Er zijn risico's verbonden aan de chirurgische ingreep voor en het plaatsen van het intrathecaal instrument voor geneesmiddel toediening (IDDD).

De injecties van recombinant Humane Heparane N-Sulfatase (rhHNS) brengen risico's met zich mee.

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. De ziekte van Sanfilippo type A is een uitermate ernstige neurodegeneratieve ziekte, met een dramatisch klinisch beloop en vroegtijdig overlijden. Het

corrigeren van de enzymdeficiëntie door middel van enzymtherapie (ERT) met recombinant menselijk enzym: heparan-N-sulfatase (rhHNS), is een goede therapeutische mogelijkheid. Een grote moeilijkheid bij het behandelen van MPS III is het overkomen van de bloed-hersenbarrière. Door toediening van de ERT in de liquor via een intrathecale (IT) toedieningswijze, lijkt het mogelijk de bloed-hersenbarrière te passeren.

Dit is de enige therapeutische mogelijkheid voor dit zeer ernstige progressieve ziektebeeld.

Contactpersonen

Publiek

Shire

300 Shire Way
MA 02421, Lexington
US

Wetenschappelijk

Shire

300 Shire Way
MA 02421, Lexington
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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Elke patiënt moet voldoen aan de volgende criteria om in aanmerking te komen voor deze studie:

1. a) Patiënten hebben een vastgelegd tekort aan sulfamidase-enzymactiviteit van *10% van de ondergrens van het normale bereik, zoals gemeten in fibroblasten of leukocyten (op basis van metingen in een laboratorium dat is goedgekeurd door Shire HGT).
EN of b of c
- b) Patiënten hebben een normaal enzymactiviteitsniveau van ten minste 1 andere sulfatase (om multipele sulfatasedeficiëntie uit te sluiten), zoals gemeten in fibroblasten of leukocyten (op basis van metingen in een laboratorium dat is goedgekeurd door Shire HGT).
- c) Patiënten hebben 2 gedocumenteerde mutaties (gebaseerd op metingen door een laboratorium goedgekeurd door Shire HGT)
2. De patiënt is *3 jaar en heeft een ontwikkelingsleeftijd van meer dan 1 jaar (de ontwikkelingsleeftijd wordt bepaald door de neurocognitieve en ontwikkelingstests bij de screening).
3. Patiënten moeten medisch stabiel zijn, naar het oordeel van de onderzoeker, om te kunnen voldoen aan de protocolvereisten, waaronder reizen, beoordelingen en IDDDchirurgie, zonder dat er een onnodige last wordt gelegd op de patiënt/de familie van de patiënt.
4. De ouder(s) of voogd van de patiënt moeten vrijwillig een door een institutionele toezichtsraad/onafhankelijk ethisch comité goedgekeurd informatie- en toestemmingsformulier hebben ondertekend, nadat alle relevante aspecten van de studie zijn uitgelegd en besproken met de patiënt, de ouder(s) of voogd van de patiënt. Er moet toestemming van de ouder(s) of voogd of instemming van de patiënt, welke van toepassing is, worden verkregen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die voldoen aan welke van de volgende criteria dan ook zijn uitgesloten van deelname aan de studie:

1. De patiënt heeft een significante niet aan MPS IIIA gerelateerde stoornis van het centrale zenuwstelsel (CZS) of gedragstoornissen die de wetenschappelijke integriteit of interpretatie van de studiebeoordelingen negatief zouden beïnvloeden, zoals bepaald door de onderzoeker.
2. De patiënt heeft aan MPS IIIA gerelateerde gedragsproblemen, zoals bepaald door de onderzoeker, die de uitvoering van neurocognitieve en ontwikkelingstests zouden

uitsluiten.

3. De patiënt is zwanger, geeft borstvoeding of is een vrouwelijke, vruchtbare patiënt die niet kan of wil voldoen aan de eis van het gebruik van een geaccepteerde anticonceptiemethode, zoals condooms, barrièremethode, orale anticonceptie, enz.

4. De patiënt is blind en/of doof.

5. De patiënt heeft een bekende of vermoede overgevoeligheid voor narcose of loopt, naar men denkt, een onaanvaardbaar hoog risico bij toediening van narcose door luchtwegblokkade of andere aandoeningen.

6. De patiënt of de familie van de patiënt heeft een voorgeschiedenis van neuroleptisch maligne syndroom, maligne hyperthermie of andere aan narcose gerelateerde problemen.

7. De onderzoeker kan ervoor kiezen om patiënten uit te sluiten die complicaties hebben gehad als gevolg van eerdere lumbaalpuncties.

8. De patiënt heeft een CVZ-shunt.

9. De patiënt heeft skeletspier-/ruggenwervelfwijkingen of andere contra-indicaties voor de chirurgische implantatie van het IDDD.

10. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van slecht bedwongen epileptische aanvallen.

11. De patiënt krijgt momenteel psychotropica of andere medicijnen die, naar het oordeel van de onderzoeker, waarschijnlijk de testresultaten aanzienlijk zullen beïnvloeden en waarvan de dosis en het regime tijdens de studie niet constant kunnen blijven.

12. De patiënt kan onthouding van aspirine, niet-steroïdale medicijnen of medicijnen die de bloedstolling beïnvloeden, niet volhouden binnen 1 week vóór een relevante studiegerelateerde procedure (bijv. implantatie van het apparaat, indien van toepassing), of heeft zulke medicijnen ingenomen binnen 1 week vóór procedures waarbij welke verandering in het bloedstollingsproces dan ook schadelijk zou zijn.

13. De patiënt heeft een behandeling gekregen met een experimenteel geneesmiddel of apparaat bedoeld voor een behandeling voor MPS IIIA binnen 30 dagen vóór de studie of tijdens de studie, of neemt momenteel deel aan een andere studie van een experimenteel geneesmiddel of apparaat (screening tot en met het follow-up veiligheidsbezoek).

14. De patiënt heeft een hematopoiëtische stamcel- of beenmergtransplantatie ondergaan.

15. De ouder(s) of voogd(en) van de patiënt kan/kunnen geen toestemming geven of de patiënt kan geen instemming geven, wat van toepassing is, wegens, maar niet beperkt tot, hun onvermogen om de aard, het bereik en de mogelijke gevolgen van de studie te begrijpen, of gaat/gaan niet akkoord met navolging van het in het protocol gedefinieerde evaluatieschema.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type: Interventie onderzoek

Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-09-2010
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	intrathecaal instrument voor geneesmiddeltoediening
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	recombinant humaan heparaan N-sulfatase (rhHNS)
Generieke naam:	n.v.t

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-08-2011
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2012
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
EudraCT	EUCTR2009-015984-15-NL
CCMO	NL31033.018.10

Resultaten

Einddatum onderzoek:	13-08-2012
Totaal aantal deelnemers:	6

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries