

Een gerandomiseerde, gecontroleerde, open-label, multicenter, fase IIb studie naar werkzaamheid en veiligheid van HGT-1410 (recombinant humaan heparan N-sulfatase) toegediend via een intrathecaal systeem voor geneesmiddelaafgifte bij kinderen met mucopolysaccharidose type IIIA in een vroeg stadium van hun ziekte

Gepubliceerd: 21-11-2013 Laatste bijgewerkt: 23-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het beoordelen van de potentiële klinische werkzaamheid van HGT-1410, toegediend via een IDDD bij patiënten met MPS IIIA. Als maatstaf voor werkzaamheid zal een relevante verbetering in de progressie van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Metabolestoornissen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40318

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HGT-SAN-093 studie

Aandoening

- Metabolestoornissen NEG

Synoniemen aandoening

mucopolysaccharidose, ziekte van Sanfilippo

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Shire

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: HGT-1410, intrathecaal geneesmiddelfgiftesysteem, mucopolysaccharidose type IIIA in een vroeg stadium, pediatrische patiënten

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het bereiken van respons, gedefinieerd als een maximale afname van cognitieve DQ (developmental quotient) van 10 punten in 48 weken, beoordeeld aan de hand van de Bayley Scales of Infant Development, 3e editie.

Secundaire uitkomstmaten

- veiligheidseindpunten waaronder de beoordeling van bijwerkingen (adverse events AE's), IDDD-gerelateerde kwesties, laboratoriumwaarden, - de verandering vanaf baseline tot Week 48 in adaptief gedragsfunctioneren, beoordeeld aan de hand van VABS II, met behulp van ruwe scores en leeftijdsequivalente score;
- de verandering vanaf baseline tot Week 48 in de DQ beoordeeld aan de hand van neurocognitieve tests, met behulp van de leeftijdsequivalente BSID-III-scores;
- de verandering vanaf baseline tot Week 48 in totaal grijzestofvolume in de cortex, beoordeeld aan de hand van MRI;
- de verandering vanaf baseline tot Week 48 in concentraties GAG in de CSF en

urine;

- de concentratie HGT-1410 in hersen- en ruggenmergvocht en serum.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Mucopolysaccharidose Type IIIA (MPS IIIA, ook wel Sanfilippo Syndroom type A) is een zeldzame, autosomaal recessieve, lysosomale stapelingsziekte welke zich presenteert in de vroege jeugd. Het zorgt voor progressieve mentale retardatie en andere afwijkingen, onder meer van de hersenen en het hart. Uiteindelijk treedt een vegetatieve toestand in. Levensduur wordt verkort, met de dood meestal optredend in de late tienerjaren. De ziekte wordt veroorzaakt doordat één van de enzymen die nodig is voor de afbraak van de stof heparansulfaat ontbreekt, waardoor deze stof zich ophoopt in de cel.

Tot op heden bestaat er geen effectieve therapie voor MPS IIIA. Aangezien het centrale zenuwstelsel (CZS) bij patiënten met MPS IIIA het zwaarst getroffen wordt, is de belangrijkste focus van het HGT-1410 klinische ontwikkelingsprogramma de ontwikkeling van enzym vervangende therapie specifiek voor afgifte rechtstreeks aan het CZS. Recombinant humaan heparan N-sulfatase is speciaal ontwikkeld voor intrathecale toediening, aangezien macromoleculen, zoals enzymen, de bloed-hersen barriere niet kunnen passeren.

De hypothese van deze fase IIb studie is dat intrathecale toediening van HGT-1410 bij jonge kinderen met de ernstige vorm van MPS IIIA in een relatief vroeg stadium van hun ziekte progressie kan voorkomen. Shire HGT wil via deze fase 2b studie inzicht krijgen in de potentiële klinische effectiviteit van het onderzoeksgeneesmiddel alvorens wordt besloten tot een grootschalig fase III onderzoek.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het beoordelen van de potentiële klinische werkzaamheid van HGT-1410, toegediend via een IDDD bij patiënten met MPS IIIA. Als maatstaf voor werkzaamheid zal een relevante verbetering in de progressie van cognitieve achteruitgang worden genomen, welke zal worden gekwantificeerd aan de hand van de Bayley Scales of Infant and Toddler Development, 3e editie (BSID-III). Secundaire uitkomstmaten: vaststellen van het volgende: - de veiligheid en verdraagbaarheid van HGT-1410 IT; - het effect van toediening van HGT-1410 op BSID-III leeftijdsequivalente en ontwikkelingsquotient (development quotient DQ)-scores; - het effect van HGT-1410 IT op adaptief gedragsfunctioneren, beoordeeld aan de hand van Vineland Adaptive Behavior Scales, tweede editie (VABS-II); - het effect van HGT-1410 intrathecale behandeling op het totale grijzestofvolume in de cortex,

beoordeeld middels volumetrische MRI van de hersenen; - het effect van HGT-1410 intrathecale behandeling op de concentratie glycosaminoglycanen in liquor en urine; - de farmacokinetiek van HGT-1410 in liquor en serum.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, gerandomiseerd, gecontroleerd multicenter onderzoek met parallelle groepen dat is opgezet ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van 45 mg HGT-1410 toegediend intrathecaal iedere 2 weken (IT Q2W) en 45 mg HGT-1410 toegediend intrathecaal iedere 4 weken (IT Q4W) via een IDDD versus geen behandeling bij patiënten in een relatief vroeg stadium van MPS IIIA. Cognitieve beoordelingen, die de primaire doelstelling van het onderzoek ondersteunen, zullen worden uitgevoerd door beoordelaars die niet op de hoogte zijn van de behandeling die aan de patiënt is toegewezen

Onderzoeksproduct en/of interventie

HGT-1410 in een dosis van 45 mg toegediend om de 2 weken (Q2W) of 45 mg toegediend om de 4 weken (Q4W). HGT-1410 wordt intrathecaal (IT) toegediend via een geïmplanteerd intrathecaal geneesmiddelafgiftesysteem (indwelling intrathecal drug delivery device > IDDD). De SOPH-A-PORT® Mini S is een systeem bedoeld voor implantatie door artsen. Als de SOPH-A-PORT Mini S eenmaal geïmplanteerd is, kan gekwalificeerd personeel HGT-1410 geïndiceerd voor IT-afgifte gedurende lange tijd periodiek toedienen. De controlegroep ontvangt geen behandeling met HGT-1410. Er wordt geen placebo gebruikt, aangezien het IDDD niet wordt geïmplanteerd bij patiënten die in de controlegroep zijn gerandomiseerd. HGT-1410 Q2W (d.w.z. om de 14 dagen), of Q4W (d.w.z. om de 28 dagen) gedurende 48 weken via een operatief geïmplanteerd intrathecaal geneesmiddelafgiftesysteem (IDDD) of lumbaalpunctie (LP).

Inschatting van belasting en risico

Zie voor een compleet overzicht het overzicht van procedures in het protocol (appendix 1). De volgende procedures worden uitgevoerd in het kader van het onderzoek en zijn anders/extra t.o.v. de standaardbehandeling: Alle behandelgroepen: - vragenlijsten invullen (3x); - lumbaalpunctie (3x in niet-behandelgroep, in behandelgroepen als ruggenmergvloeistof niet via IDDD kan worden verkregen); - MRI (3x) Alleen behandelgroepen: - toediening onderzoeksgeneesmiddel - implantatie van IDDD. Patiënten in behandelgroep 1 of 2 krijgen minimaal 1 keer een fluoroscopie en 2 keer een röntgenonderzoek en maximaal (in geval van regelmatig falen van het IDDD - zeer zelden) 5 keer fluoroscopie en 10 keer een röntgenonderzoek.

De hoeveelheid straling kan variëren van minimaal $(0.06 \times 3) + 1.25 = 1.43$ mSv tot $(0.06 \times 10) + (1.25 \times 5) = 6.85$ mSv.

Pijn en hoofdpijn tijdens of na de injectie met onderzoeksgeneesmiddel kan voorkomen. De injectieprocedure kan onjuist worden uitgevoerd, bijvoorbeeld injectie van het verkeerde geneesmiddel via het IDDD, injectie van

onderzoeksgeneesmiddel naast het IDDD in het omliggende weefsel, of gebruik van een verkeerde naald of onjuiste techniek bij het injecteren van het geneesmiddel in het IDDD. Zoals bij alle eiwitten het geval is, brengt injectie van HGT-1410 het risico van een infusiegerelateerde reactie met zich mee. Een tintelend of pijnlijk gevoel in de onderbenen kan optreden.

Contactpersonen

Publiek

Shire

Shire Way 300
Lexington MA, 02421
US

Wetenschappelijk

Shire

Shire Way 300
Lexington MA, 02421
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Gedocumenteerde MPS IIIA-diagnose: a) Alle patiënten moeten een gedocumenteerde

5 - Een gerandomiseerde, gecontroleerde, open-label, multicenter, fase IIb studie na ... 2-05-2025

deficiëntie in sulfamidase-enzymactiviteit vertonen van *10% van de ondergrens van het normale bereik zoals gemeten in fibroblasten of leukocyten EN b) patienten moeten gedocumenteerde mutaties in elk SGSH-allel OF er moeten gedocumenteerde mutaties zijn in elk SGSH-allel bij een broer of zus met MPS IIIA, mits toestemming van de ouders wordt verkregen om deze informatie te gebruiken (in het laatste scenario wordt de genotypische analyse van de toekomstige onderzochspatiënt na de screening uitgevoerd). 2. Leeftijd *12 maanden en *48 maanden. 3. De patiënt heeft een ontwikkelingsquotiëntscore *60%, beoordeeld aan de hand van cognitieve evaluatie bij screening met behulp van de BSID-III. 4. De patiënt is medisch stabiel naar de mening van de onderzoeker, en in staat om de vereisten van het protocol na te komen, waaronder reizen, beoordelingen en IDDD-operaties, zonder dat deze een onnodige last vormen voor de patiënt/de familie van de patiënt. 5. De ouder(s) of wettelijk bevoegde vertegenwoordiger(s) van de patiënt moet(en) vrijwillig een door de onafhankelijke ethische toetsingscommissie goedgekeurd informatie- en toestemmingsformulier hebben getekend nadat alle relevante aspecten van het onderzoek zijn uitgelegd en besproken met de ouder(s) of wettelijk bevoegde vertegenwoordiger(s) van de patiënt. Voorafgaand aan de start van de onderzoeksprocedures moet toestemming van de ouder(s) of wettelijk bevoegde vertegenwoordiger(s) van de patiënt worden verkregen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De aanwezigheid van een significante niet-MPS IIIA-gerelateerde beschadiging van het centrale zenuwstelsel (CZS) of gedragsstoornissen die de wetenschappelijke integriteit of interpretatie van onderzoeksbeoordelingen zou aantasten, zoals vastgesteld door de onderzoeker. 2. De aanwezigheid van de S298P-mutatie in een of beide SGSH-allelen, die geassocieerd zijn met een mild fenotype OF er is documentatie van de S298P-mutatie bij een broer of zus die is getroffen door MPS IIIA, mits toestemming van de ouders wordt verkregen om deze informatie te gebruiken. 3. De aanwezigheid van een relatief mild fenotype van MPS IIIA bij een oudere broer of zus, gedefinieerd als behoud van enig begrijpelijk spraakvermogen boven een leeftijd van 10 jaar. 4. Gezichts- of gehoorbeschadiging, volgens het klinisch oordeel van de onderzoeker voldoende om medewerking aan ontwikkelingstests uit te sluiten. 5. De onderzoeker oordeelt dat de patiënt een onaanvaardbaar hoog risico loopt op anesthesie als gevolg van luchtwegproblemen, geneesmiddelovergevoeligheid of andere aandoeningen (zoals maligne neuroleptisch syndroom, maligne hyperthermie of andere anesthesiegerelateerde problemen). 6. De patiënt heeft slecht instelbare epilepsie. 7. De patiënt ontvangt momenteel psychotrope of andere medicatie die naar de mening van de onderzoeker de testresultaten waarschijnlijk aanzienlijk zouden kunnen beïnvloeden. 8. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van stollingsstoornissen of het is onmogelijk om medicatie, die voor hem/haar naar de mening van de onderzoeker een bloedingsrisico oplevert na een operatie of lumbaalpunctie, te staken. 9. De patiënt heeft in de 30 dagen voorafgaand aan het onderzoek (of binnen 5 eliminatiehalfwaardetijden van het onderzoeksproduct) deelgenomen aan een klinisch onderzoek naar een ander experimenteel geneesmiddel, of is momenteel opgenomen in een ander onderzoek met een experimenteel geneesmiddel of systeem. **OPMERKING:** Voedingssupplementen, waaronder genisteïne, zijn toegestaan als ze worden genomen of toegediend buiten het kader van een formeel

onderzoek. 10. De patiënt heeft een hematopoëtische stamcel- of beenmergtransplantatie of gentherapie ondergaan. 11. De patiënt heeft een aandoening die een contra-indicatie is zoals beschreven in de SOPH-A-PORT Mini S IDDD-gebruiksaanwijzing, bijvoorbeeld: a) de patiënt heeft een allergische reactie gehad op de constructiematerialen van het SOPH-A-PORT® Mini S-systeem; b) het lichaam van de patiënt is te klein om de omvang van de SOPH-A-PORT Mini S Access Port aan te kunnen naar het oordeel van de onderzoeker; c) de patiënt heeft een bekende of vermoedelijke lokale of algehele infectie; d) de patiënt heeft een of meer wervelkolomafwijkingen die de veilige implantatie of fixatie van het systeem zouden kunnen compliceren; e) de patiënt heeft een werkende ventriculo-peritoneale drain; f) de patiënt heeft een intolerantie voor een implantaat vertoond. 12. De ouder(s) van de patiënt of de wettelijke voogd(en) van de patiënt is/zijn niet in staat om de aard, reikwijdte en mogelijke consequenties van het onderzoek te begrijpen, of stemt/stemmen niet in met naleving van het in het protocol gedefinieerde beoordelingsschema. 13. De patiënt is niet in staat om het protocol na te leven (heeft bijv. een klinisch relevante medische aandoening waardoor implementatie van het protocol lastig is, een instabiele sociale situatie of het is anderszins onwaarschijnlijk dat hij/zij het onderzoek afrondt) of is naar de mening van de onderzoeker anderszins ongeschikt voor het onderzoek. 14. De patiënt heeft iets (beugel, tatoeage etc.) dat uitsluit dat de patiënt een MRI kan ondergaan volgens lokaal instellingsbeleid, of de patiënt heeft een andere reden die het ondergaan van een noodzakelijke procedure vereist voor dit onderzoek onmogelijk maakt.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-09-2014
Aantal proefpersonen:	2
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:	rhHNS (recombinant humaan heparan-N-sulfatase)
Generieke naam:	rhHNS (recombinant humaan heparan-N-sulfatase)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2015

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	EUCTR2013-003450-24-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02060526
CCMO	NL46471.018.13