

# Een open-label verlenging van onderzoek HGT-SAN-093 ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van toediening van HGT-1410 (recombinant humaan heparan N-sulfatase) via een intrathecaal hulpmiddel voor geneesmiddeltoediening bij pediatrische patiënten met mucopolysacharidose type IIIA

Gepubliceerd: 05-03-2015 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

Primaire doelstelling(en): De veiligheid op lange termijn evalueren bij patiënten met mucopolysacharidose type IIIA (MPS IIIA of sanfilipposyndroom type A) die HGT-1410 hebben gehad  
Secundaire doelstelling(en): Evaluatie van: • De cognitieve functie op...

|                             |                                                           |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                           |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                           |
| <b>Type aandoening</b>      | Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                     |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON45009

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

San Filippo SHP-610-201

### Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal

## **Synoniemen aandoening**

mucopolysacharidose type IIIA, sanfilipposyndroom type A

## **Betreft onderzoek met**

Mensen

## **Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** Shire

**Overige ondersteuning:** Farmaceutische industrie

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** - HGT-1410, - intrathecaal hulpmiddel voor geneesmiddeltoediening, - mucopolysacharidose type IIIA, - pediatrische patiënten

## **Uitkomstmaten**

### **Primaire uitkomstmaten**

Eindpunten van het onderzoek:

De veiligheidsevaluaties omvatten de beoordeling van ongewenste voorvallen, kwesties in verband met het IDDD, laboratoriumwaarden, ontwikkeling van anti-rhHNS-antilichamen, vitale functies, resultaten van lichamelijk onderzoek en van ecg\*s

### **Secundaire uitkomstmaten**

De secundaire eindpunten van dit onderzoek zijn:

De verandering ten opzichte van baseline in de leeftijdsequivalente, ontwikkelingsquotiënt- en ontwikkelingsachterstandscores op de BSID-III of KABC-II.

De verandering ten opzichte van baseline in de domeinen van adaptieve gedragsfunctie, beoordeeld aan de hand van de VABS II, met gebruikmaking van ruwe scores, leeftijdsequivalente en ontwikkelingsquotiëntscores.

De verandering ten opzichte van baseline in het totale volume grijze

hersensubstantie van de cortex, beoordeeld met MRI

Het SOPH-A-PORT ® Mini S-hulpmiddel wordt geëvalueerd met behulp van beoordelingen van de implantatie, functie en levensduur van het hulpmiddel, en ongewenste voorvallen die in verband zijn gebracht met de chirurgische implantatie of het hulpmiddel.

Het farmacokinetische eindpunt is de bepaling van het farmacokinetische gedrag van HGT-1410 in serum. Het farmacokinetische gedrag van HGT-1410 in CSF wordt ook bepaald bij patiënten die geen behandeling hebben gehad in onderzoek HGT-SAN-093.

Het farmacodynamische eindpunt is de bepaling van de concentraties GAG in CSF en urine.

Het eindpunt voor de gezondheidstoestand is de ITQoL-scores op elk tijdstip van beoordeling en de bijbehorende verandering ten opzichte van baseline.

De eindpunten voor gezondheidseconomie en research van uitkomsten evalueren belangrijke variabelen van de HCUQ, zoals het aantal bezoeken aan de spoedeisende hulp, de arbeidsstatus van de verzorger (fulltime [FT], parttime [PT] of niet werkend [NW]), en het aantal uur aanvullende betaalde hulp dat de verzorger in de loop van het onderzoek nodig heeft.

# 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

Primaire doelstelling(en):

De veiligheid op lange termijn evalueren bij patiënten met mucopolysaccharidose type IIIA (MPS IIIA of sanfilipposyndroom type A) die HGT-1410 hebben gehad

Secundaire doelstelling(en):

Evaluatie van:

- De cognitieve functie op lange termijn, gemeten aan de hand van de scores voor leeftijdsequivalente en ontwikkelingsquotiëntscores op de Bayley Scales of Infant and Toddler Development, 3rd Edition (BSID-III) of Kaufman Assessment Battery for Children, 2nd Edition (KABC-II) bij patiënten met MPS IIIA die HGT-1410 hebben gehad
- De adaptieve gedragsfunctie op lange termijn, beoordeeld aan de hand van de Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition (VABS-II) bij patiënten die HGT-1410 hebben gehad
- Het totale volume aan grijze hersensubstantie in de cortex, zoals gemeten met een volumetrische MRI van de hersenen, bij patiënten die HGT-1410 hebben gehad

## Verkennde doelstelling

Evaluatie van de veiligheid en prestaties van het SOPH-A-PORT® Mini S-hulpmiddel

## Farmacokinetische en farmacodynamische doelstellingen

Evaluatie van:

- De farmacokinetiek van HGT-1410 in het serum
- De farmacokinetiek van HGT-1410 in de cerebrospinale vloeistof (cerebrospinal fluid; CSF) bij patiënten die geen behandeling hebben gehad in onderzoek HGT-SAN-093
- De concentratie van glycosaminoglycanen (GAG) in de CSF en de urine van patiënten die HGT-1410 hebben gehad

## Doelstelling voor gezondheidstoestand

Evaluatie van de gezondheidstoestand, zoals gemeten aan de hand van de Infant Toddler Quality of Life Questionnaire\* (ITQoL) bij patiënten die HGT-1410 hebben gehad

## Doelstellingen op het gebied van gezondheidseconomie en research van uitkomsten

Evaluatie van het gebruik van de gezondheidszorg, zoals geëvalueerd door de Healthcare Utilization Questionnaire (HCUQ) bij patiënten die HGT-1410 hebben gehad.

## Onderzoeksopzet

Dit is een open-label onderzoek voor patiënten die hebben deelgenomen aan onderzoek HGT-SAN-093 tot ten minste het bezoek in week 48. De patiënten die oorspronkelijk HGT-1410 hebben gehad in onderzoek HGT-SAN-093 houden hetzelfde toedieningsschema als ze volgden in onderzoek HGT-SAN-093; Groep 1 krijgt HGT-1410 om de 2 weken en groep 2 krijgt HGT-1410 om de 4 weken. De patiënten in groep 1 en 2 beginnen de behandeling in respectievelijk week 50 en week 52 van dit vervolgonderzoek (onderzoek SHP-610-201). De patiënten die oorspronkelijk geen behandeling hebben gehad in onderzoek HGT-SAN-093 (groep 3) krijgen een IDDD na geïnformeerde toestemming en worden opnieuw gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar HGT-1410 in een tweewekelijks of vierwekelijks toedieningsschema (respectievelijk groep 3A en 3B) in onderzoek SHP-610-201. De patiënten in groep 3A en 3B beginnen met de behandeling in week 0 van het vervolgonderzoek.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Experimenteel product, dosis en toedieningswijze: HGT-1410 in een dosis van 45 mg toegediend om de 2 weken of 45 mg toegediend om de 4 weken. HGT-1410 wordt intrathecaal (IT) toegediend via een geïmplantéerd intrathecaal hulpmiddel voor geneesmiddeltoediening (indwelling intrathecal drug delivery device; IDDD). Hulpmiddel, beoogd gebruik De SOPH-A-PORT® Mini S is een systeem bestemd voor implantatie door

een arts. Als de SOPH-A-PORT ® Mini S eenmaal is geïmplant, kan het medisch personeel HGT-1410 geïndiceerd voor intrathecale toediening periodiek over een lange periode toedienen.

## **Inschatting van belasting en risico**

Zie voor een compleet overzicht het overzicht van procedures in het protocol (appendix 1-4). De volgende procedures worden uitgevoerd in het kader van het onderzoek en zijn anders/extra t.o.v. de standaardbehandeling: - vragenlijsten invullen (5x voor behandelgroep 1 en 2; 6x voor behandelgroep 3); - MRI (2x voor behandelgroep 1 en 2; 4x voor behandelgroep 3); - toediening onderzoeksmiddel (alle behandelgroepen) -  
- Lumbaal punctie (enkel behandelgroep 3) - liquor afname 22 keer (alle groepen) De patiënten in groep 3A/B krijgen in week 0 en 48 2 extra afnames.  
implantatie van IDDD (behandelgroep 3) - röntgenonderzoek (2x behandelgroep 3).

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. Ook 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)

De patiënten moeten voldoen aan alle volgende criteria om in aanmerking te komen voor inschrijving; 1. De patiënt heeft deelgenomen ten minste tot en met het bezoek van week 48 aan onderzoek HGT-SAN-093.

2. De ouder(s) of wettelijk(e) voogd(en) van de patiënt moeten vrijwillig een door de institutionele beoordelingsraad /onafhankelijke medisch-ethische toetsingscommissie (MET) goedgekeurd formulier voor geïnformeerde toestemming hebben ondertekend, nadat alle relevante aspecten van het onderzoek zijn toegelicht en besproken. Er moet toestemming van de ouder(s) of wettelijk(e) voogd(en) van de patiënt en de patiënt zelf, voor zover van toepassing, zijn verkregen.

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

De patiënten worden van deelname aan het onderzoek uitgesloten als ze voldoen aan een van de volgende criteria:

1. De score voor de cognitieve ontwikkelingsquotiënt op de BSID-III van de patiënt, als deze is gerandomiseerd naar behandeling in onderzoek HGT-SAN-093, is gedaald met meer dan 20 punten tussen baseline en het bezoek in week 48 in onderzoek HGT-SAN-093 EN de onderzoeker heeft in een individuele evaluatie bepaald dat de behandeling is mislukt\*.
2. De patiënt heeft, naar de mening van de onderzoeker, een medisch probleem of probleem met de veiligheid gehad dat een contra-indicatie vormt voor behandeling met HGT-1410, waaronder maar niet beperkt tot klinisch relevante intracraniële hypertensie, hevige reacties in verband met de infusie na behandeling met HGT-1410, oncontroleerbare epilepsie.
3. De patiënt is overgevoelig voor een van de bestanddelen van HGT-1410. Patiënten met gedocumenteerde infusie-gerelateerde reacties die klinisch handelbaar zijn (bijvoorbeeld, met pre-medicatie of vertragen van infusiesnelheid) zijn niet direct uitgesloten gebaseerd op beoordeling van de arts.

4. De patiënt is ingeschreven bij een ander klinisch onderzoek dan HGT-SAN-093, waarin klinisch onderzoek naar een experimenteel product plaatsvindt of een experimenteel product wordt gebruikt (geneesmiddel of [intrathecaal/spinaal] hulpmiddel) binnen 30 dagen vóór inschrijving bij het onderzoek of op enig moment tijdens het onderzoek.

5. De patiënt is overgevoelig of vermoedelijk overgevoelig voor anesthesie of wordt geacht een onaanvaardbaar hoog risico te hebben voor anesthesie vanwege luchtwegproblemen of andere aandoeningen.

6. De patiënt heeft een aandoening die een contra-indicatie vormt zoals beschreven in de gebruiksaanwijzing van het SOPH-A-PORT® Mini S IDDD, waaronder:

a De patiënt heeft een allergische reactie gehad of mogelijk gehad op de constructiematerialen van het SOPH-A-PORT® Mini S-hulpmiddel

b Het lichaam van de patiënt is, naar het oordeel van de onderzoeker, te klein voor implantatie van de SOPH-A-PORT® Mini S-toegangspoort

c Voor de farmacologische therapie van de patiënt zijn stoffen nodig die incompatibel zijn met de constructiematerialen

d De patiënt heeft een bekende of vermoede lokale of algemene infectie

e De patiënt heeft een risico van abnormale bloedingen door een aandoening of therapie

f De patiënt heeft een of meer afwijkingen van de wervelkolom die een veilige implantatie of fixatie zouden kunnen bemoeilijken

g De patiënt heeft een functionerende shunt voor afvoer van CSF

h Er is gebleken dat de patiënt geen geïmplanteed hulpmiddel kan verdragen

7. De patiënt kan het protocol, naar het oordeel van de onderzoeker, niet naleven (bijv. kan niet terugkomen voor de veiligheidsevaluaties, of zal het onderzoek anderszins waarschijnlijk niet afmaken).;\*De cognitieve ontwikkeling van alle behandelde patiënten in onderzoek HGT-SAN-093 wordt beoordeeld bij het bezoek in week 48 van onderzoek HGT-SAN-093. Als er een afname van 20 punten of minder wordt waargenomen in de ontwikkelingsquotiëntscore op de BSID-III ten opzichte van baseline, kan de patiënt zonder verdere evaluatie doorgaan met onderzoek SHP-610-201. Als een afname van meer dan 20 punten in de ontwikkelingsquotiëntscore wordt waargenomen ten opzichte van baseline, zal de onderzoeker op individuele basis bepalen of de behandeling van de patiënt is mislukt. Bij deze individuele evaluatie wordt rekening gehouden met de ontwikkelingsquotiëntscore, de score op de VABS-II, de lichamelijke toestand en andere informatie die op dat moment beschikbaar is voor die patiënt. Als de onderzoeker van mening is dat de behandeling van de patiënt is mislukt, mag de patiënt niet deelnemen aan onderzoek SHP-610-201.

## 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: | 02-09-2015            |
| Aantal proefpersonen:   | 2                     |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                         |
|-----------------|---------------------------------------------------------|
| Generieke naam: | intrathecaal hulpmiddel voor geneesmiddeltoediening     |
| Registratie:    | Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek |
| Soort:          | Geneesmiddel                                            |
| Merknaam:       | Recombinant humaan heparan N-sulfatase (rhHNS)          |
| Generieke naam: | Recombinant humaan heparan N-sulfatase (rhHNS)          |

## Ethische beoordeling

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 05-03-2015         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 18-08-2015         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 13-06-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 15-07-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 19-04-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 26-04-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 20-09-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 09-02-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 26-11-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 29-11-2018         |
| 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  | EUCTR2014-003960-20-NL |
| CCMO     | NL52203.018.15         |

## Resultaten

Datum resultaten gemeld: 20-09-2019

### Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

### Datum eerste publicatie onderzoek

05-09-2019