

Een open-label, niet-gecontroleerd, multicenter onderzoek met parallelle groepen en meerdere oplopende doses ter beoordeling van de veiligheid, verdraaglijkheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van SOBI003 bij pediatrische patiënten met MPS IIIA

Gepubliceerd: 08-11-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Primaire doelstelling: Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van SOBI003 bij verschillende dosisniveaus. Secundaire doelstellingen: 1. Het typeren van de farmacokinetische (PK) eigenschappen van SOBI003 na enkelvoudige en herhaalde...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45765

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SOBI003_001

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten

Synoniemen aandoening

mucopolysaccharidose-IIIA, ziekte van Sanfilippo

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Swedish Orphan International
Overige ondersteuning: industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bij kinderen, MPS IIIA, Sanfilippo A, SOBI003

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt: Tijdens de behandelingsperiode optredende ongewenste voorvallen (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE*s) en ernstige ongewenste voorvallen (Serious Adverse Events, SAE*s).

Secundaire uitkomstmaten

Secundair(e) eindpunt(en):

De secundaire eindpunten voor de primaire doelstelling, namelijk het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van SOBI003, zijn:

- Vitale functies (bloeddruk, hartslag, lichaamstemperatuur, ademhalingsfrequentie en zuurstofsaturatie)
- Veiligheidsvariabelen laboratorium (hematologie, stolling, klinische chemie en urineanalyse)

De eindpunten met betrekking tot de 1e secundaire doelstelling zijn:

- PK parameters voor serum-SOBI003 in week 1, 4, 12 en 24; tEnd of inf, CEnd of inf, Cmax, tmax, CPre-dose, CTrough, CL, AUC0-168h, t1/2

- SOBI003-concentratie in CSV in week 12 en 24

De eindpunten met betrekking tot de 2e secundaire doelstelling zijn:

- Het vóórkomen van antilichamen tegen het geneesmiddel (anti-drug antibodies, ADA's) SOBI003 in serum (seroconversiepercentage, tijd tot seroconversie, reversibel/persisterend). Voor patiënten met bevestigde ADA-positieve serummonsters gelden de volgende extra eindpunten: ADA-titers en IgG-subklassen in serum en aanwezigheid van neutraliserende antistoffen (NAb) in serum.
- Het vóórkomen van ADA's tegen SOBI003 in CSV (conversiepercentage, tijd tot vóórkomen, reversibel/persisterend). Voor patiënten met bevestigde ADA-positieve CSV-monsters gelden de volgende extra eindpunten: ADA-titers en aanwezigheid van NAb in CSV.

De eindpunten met betrekking tot de 3e secundaire doelstelling zijn:

- Verandering ten opzichte van baseline in CSV-HS in week 12 en 24
- Verandering ten opzichte van baseline in serum-HS in week 2, 3, 4, 8, 12 en 24
- Verandering ten opzichte van baseline in urine-HS in week 2, 3, 4, 8, 12 en 24

De eindpunten met betrekking tot de 4e secundaire doelstelling zijn

neurocognitieve ontwikkelingsquotiënt (Development Quotient, DQ) en leeftijdsequivalentiescore (age-equivalence score, AEq), zoals beoordeeld aan de hand van de cognitieve subtest van de Bayley Scales of Infant and Toddler Development®, third edition (BSID-III) of de Kaufman Assessment Battery for Children, Second edition (KABC*-II); verandering ten opzichte van baseline in

week 24.

Het eindpunt met betrekking tot de 5e secundaire doelstelling is leeftijdsequivalentiescore voor adaptief gedrag zoals beoordeeld aan de hand van Vineland* Adaptive Behavior Scales, Expanded Interview Form, Second edition (VABS-II); verandering ten opzichte van baseline in week 24.

Het eindpunt met betrekking tot de 6e secundaire doelstelling is volume van grijze stof zoals beoordeeld aan de hand van een volumetrische MRI van de hersenen; verandering ten opzichte van baseline in week 24.

Het eindpunt met betrekking tot de 7e secundaire doelstelling is totaalscore op de Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL*) en totaalscore op de PedsQL* Family Impact Module; verandering ten opzichte van baseline in week 24.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

MPS IIIA of Sanfilippo A is een zeldzame erfelijke lysomale stapelingsziekte die progressief is en het leven verkort.

MPS IIIA is een autosomaal recessieve aandoening veroorzaakt door mutaties in het SGSH-gen die resulteren in het ontbreken van of een tekort aan het enzym sulfamidase (N-sulfoglucosamine sulfohydrolase). De gebrekkige werking van sulfamidase leidt tot onvoldoende afbraak van HS en lysosomale stapeling van HS en zijn metabolieten in lysosomen in het hele lichaam.

Na een eerste symptoomloze periode vertonen patiënten gewoonlijk een achterblijvende ontwikkeling en/of gedragsproblemen, gevolgd door progressieve intellectuele achteruitgang, resulterend in ernstige dementie en progressieve

motorische aandoening. Vaak verloopt de spraakverwerving traag en blijft deze onvolledig. De ziekte verergert tot toenemende gedragsstoornissen, waaronder driftbuien, hyperactiviteit, destructief en agressief gedrag, pica en slaapstoornissen. In de laatste fase van de ziekte wordt het kind in steeds sterkere mate immobiel en ongevoelig, heeft het vaak een rolstoel nodig en krijgt het moeite met slikken en doen zich insulten voor. Afhankelijk van de ernst van de ziekte, hebben patiënten een mediane levensverwachting van ongeveer 15 jaar.

SOBI003 biedt een mogelijk klinisch voordeel doordat het de hoeveelheid opgeslagen HS en zijn metaboliëten verlaagt en daarbij neuro-inflammatie doet afnemen, wat zou kunnen zorgen voor een afname van de klinische verschijnselen. Naar verwachting kan bij behandeling met SOBI003 worden bereikt dat de hoeveelheid HS in de hersenen geleidelijk afneemt; na 3 maanden behandeling wordt een afname met circa 35% verwacht en na 6 maanden met circa 45%.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van SOBI003 bij verschillende dosisniveaus.

Secundaire doelstellingen:

1. Het typeren van de farmacokinetische (PK) eigenschappen van SOBI003 na enkelvoudige en herhaalde toediening door gebruikmaking van een niet-compartmentele analyse (NCA).
2. Het beoordelen van de immunogeniciteit van SOBI003
3. Het beoordelen van het farmacodynamische (PD) effect van verschillende dosisniveaus en de duur van de behandeling met SOBI003 op de concentratie heparansulfaat (HS) in cerebrospinaal vocht (CSV), serum en urine
4. Het beoordelen van het effect van SOBI003 bij verschillende dosisniveaus op neurocognitie
5. Het beoordelen van het effect van SOBI003 bij verschillende dosisniveaus op adaptief gedrag
6. Het beoordelen van het effect van SOBI003 bij verschillende dosisniveaus op volume van grijze stof
7. Het beoordelen van het effect van SOBI003 bij verschillende dosisniveaus op kwaliteit van leven

Onderzoeksopzet

Een open-label, niet-gecontroleerd, multicenter onderzoek met parallelle groepen en meerdere oplopende doses.

Onderzoeksproduct en/of interventie

SOBI003-oplossing, 20 mg/ml, wordt toegediend in de vorm van 4 uur durende i.v. infusies die eenmaal per week zullen plaatsvinden, gedurende een periode van 24 weken. Het beoogde laagste dosisniveau is 3 mg/kg (cohort 1). Voor cohort 2 en 3 zullen de dosisniveaus worden gekozen op basis van gegevens van ten minste 4 weken over veiligheid, PK, immunogeniciteit en PD van eerdere dosiscohort(en) en geschikte toxicologische gegevens. Er kan een extra cohort van 3 patiënten worden toegevoegd, indien dit nodig geacht wordt voor de beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid, PK of PD.

Inschatting van belasting en risico

Voor de patiënten bestaat de voornaamste belasting uit het volgende:

- lichamelijk onderzoek bij elk bezoek, neurologisch onderzoek, ecg en echocardiogram, meerdere keren
 - Van de patiënt wordt verwacht dat hij/zij 15 bezoeken aflegt aan het ziekenhuis
 - er wordt gebruikgemaakt van een veneuze toegangspoort voor het afnemen van bloedmonsters en het toedienen van medicatie. Deze wordt onder volledige narcose aangebracht.
 - er wordt één röntgenopname gemaakt. De blootstelling aan straling in dit onderzoek wordt als gering beschouwd.
 - in de arm van de patiënt wordt een veneuze lijn aangebracht, er worden ongeveer 14 bloedmonsters afgenomen, met behulp van de poort of veneuze lijn om prikken met een naald zo veel mogelijk te beperken.
 - Er wordt tweemaal een lumbaalpunctie gedaan onder volledige narcose
 - Er wordt eenmaal een huidbiopsie genomen. Dit wordt gedaan onder sedatie/narcose, zo mogelijk tegelijk met de MRI/plaatsing van de poort.
 - Ziekenhuisopname. De patiënt moet gedurende bepaalde tijdsperiodes in het ziekenhuis worden opgenomen:
 - van de dag vóór de eerste infusie tot 2 dagen na de derde infusie (18 dagen)
 - voor infusies in week 4 t/m 8, 12 en 24: van de dag van de infusie tot 2 dagen na de infusie
 - voor infusies in week 9 t/m 11 en 13 t/m 23: van de dag van de infusie tot 12 uur na het begin van de infusie.
 - er wordt tweemaal een MRI-scan gemaakt, onder sedatie/volledige narcose
- Al het mogelijke wordt gedaan om de procedures te combineren, zodat er zo min mogelijk narcose/sedatieprocedures hoeven worden uitgevoerd.
- Zie voor meer informatie onder E.

MPS IIIA is een onomkeerbare, progressieve, levensverkortende ziekte, waarvoor geen doeltreffend behandelalternatief bestaat. Bij de niet-klinische veiligheidsbeoordeling van SOBI003 waren er geen tekenen van ongewenste effecten, dus werd SOBI003 goed verdragen. Gezien het waargenomen farmacologische en toxicologische profiel bij de niet-klinische onderzoeken wordt geoordeeld dat SOBI003 aan mensen kan worden gegeven in een nauwlettend gemonitord eerste onderzoek bij mensen. Naleving van inclusie/exclusiecriteria, gefaseerde dosisescalatie, nauwlettende klinische monitoring en stopzettingsregels zullen worden toegepast. De in dit onderzoek toegepaste

dosisniveaus zijn naar verwachting voldoende farmacologisch werkzaam om te resulteren in perifere en centrale afname van HS, waarbij mogelijk ook neuro-inflammatie en neurodegeneratie worden verminderd of gestabiliseerd met mogelijk effect op klinische verschijnselen, waaronder verbetering van neurocognitieve disfunctie bij deze patiënten met MPS IIIA. Deze verwachtingen zijn gebaseerd op actuele niet-klinische gegevens en dienen derhalve nog te worden bevestigd in klinische onderzoeken. Samenvattend worden de mogelijke voordelen van behandeling met SOBI003 geacht op te wegen tegen de te verwachten risico's.

Contactpersonen

Publiek

Swedish Orphan International

Tomtebodavägen 23a 23a
Stockholm SE-112 76
SE

Wetenschappelijk

Swedish Orphan International

Tomtebodavägen 23a 23a
Stockholm SE-112 76
SE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Geïnformeerde toestemming van de wettelijke vertegenwoordiger(s) van de patiënt
2. Patiënten met MPS IIIA, zoals bevestigd door zowel:
 - Een gedocumenteerde gebrekkige werking van het enzym sulfamidase in overeenstemming met de diagnose MPS IIIA* als
 - Normale enzymwerking van ten minste één andere sulfatase gemeten in leukocyten
3. Chronologische leeftijd ≥ 12 en ≤ 72 maanden, oftewel (1 tot 6 jaar oud) bij de eerste infusie van SOBI003 en ontwikkelingsleeftijd ≥ 12 maanden bij screening, zoals vastgesteld met de Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition (VABS-II)
4. Medisch stabiele patiënt die naar verwachting in staat is aan de onderzoeksprocedures mee te werken

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Ten minste één S298P-mutatie in het SGSH-gen
2. Contra-indicaties voor ingrepen onder anesthesie, MRI-scans bij chirurgische ingrepen (veneuze toegangspoort) en/of lumbaalpuncties
3. Voorgeschiedens van slecht gecontroleerde insulden
4. Patiënt krijgt momenteel psychotrope of andere medicatie die naar mening van de onderzoeker de onderzoeksresultaten mogelijkwerwijs zouden kunnen verstoren.
5. Significante niet-MPS IIIA-gerelateerde CZS-stoornissen of gedragsstoornissen die naar mening van de onderzoeker de wetenschappelijke integriteit van de interpretatie van onderzoeksbeoordelingen zouden kunnen verstoren.
6. Eerdere toediening van stamcel- of gentherapie, of ERT voor MPS IIIA
7. gelijktijdige of eerdere (in de 30 dagen voorafgaand aan inclusie in dit onderzoek) deelname aan een onderzoek met invasieve ingrepen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Zal niet starten
Aantal proefpersonen: 1
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: SOBI003
Generieke naam: na

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-11-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 29-11-2019
Soort: Eerste indiening
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2017-002806-10-NL

NCT03423186

NL67533.018.18