

Een prospectief, longitudinaal onderzoek naar mogelijke op behandeling reagerende biomarkers en klinische resultaten bij het syndroom van Hunter

Gepubliceerd: 24-08-2020 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het doel van dit onderzoek is het identificeren en ontwikkelen van laboratoriummetingen en andere tests die kunnen helpen bij het ontwikkelen van behandelingen voor het syndroom van Hunter en mogelijk aanverwante ziekten. De informatie die uit dit...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON55328

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DENA208800_Biomarkers bij het syndroom van Hunter

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal

Synoniemen aandoening

mucopolysaccharidose type II (MPS II), syndroom van Hunter

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Denali Therapeutics Inc.

Overige ondersteuning: Denali

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biomarkers, Syndroom van Hunter

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- * Karakteriseren van de progressie van adaptief gedrag zoals gemeten door de Vineland Adaptive Behaviour Scales (VABS)
- * De progressie van neurocognitie karakteriseren zoals gemeten door de Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition (BSID-III); Kaufman Assessment Battery for Children*, tweede editie (KABC-II); of Wechsler Intelligence Scale for Children*, vijfde editie (WISC-V)
- * Om niveaus van potentiële ziektegerelateerde of behandelingsgevoelige biomarkers in bloed-, urine- en/of cerebrospinale vloeistof (CSF)-monsters van MPS II-deelnemers te beoordelen

Secundaire uitkomstmaten

De oriënterende doelstellingen van het onderzoek zijn als volgt:

- * Het onderzoeken van correlaties tussen ziektegerelateerde biomarkers en klinische metingen van de ernst van de ziekte (bijv. functie, cognitie en gedrag)
- * Om glycosaminoglycaan (GAG)-niveaus in serum en urine van MPS II-deelnemers te karakteriseren
- * Het karakteriseren van de GAG-niveaus in het hersenvocht (CSF) van patiënten met MPS II

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Vroegtijdige medische zorg is waarschijnlijk nodig om de invaliderende schade aan de hersenen bij het syndroom van Hunter te voorkomen. De biomarkers die we nu kennen voorspellen de ernst van de ziekte, de ziekteprogressie en de behandelingsreactie bij het syndroom van Hunter, met name bij jongere kinderen, niet op betrouwbare wijze en is er een evaluatie van nieuwe potentiële biomarkers nodig.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is het identificeren en ontwikkelen van laboratoriummetingen en andere tests die kunnen helpen bij het ontwikkelen van behandelingen voor het syndroom van Hunter en mogelijk aanverwante ziekten. De informatie die uit dit onderzoek wordt verkregen, kan ook artsen, gezondheidszorgwerkers en onderzoekers helpen om meer inzicht te krijgen in uw aandoening en andere mensen met het syndroom van Hunter. Enkele van de laboratoriumtests in dit onderzoek zullen worden uitgevoerd om te onderzoeken hoe het syndroom van Hunter in het lichaam werkt en te bepalen hoe het lichaam hiermee omgaat. Deze tests meten stoffen die biomarkers worden genoemd. Het onderzoek dat wordt uitgevoerd kan bepalen hoe toekomstige therapieën (medicijnen en procedures) kunnen werken om het syndroom van Hunter beter onder controle te houden. In dit onderzoek kunnen de gemeten biomarkers worden gevonden in bloed, urine en hersenvocht, waarvan tijdens dit onderzoek monsters worden genomen. In dit onderzoek worden alleen de in het onderzoek door de patiënt verstrekte of uit monsters verkregen gegevens verzameld. Bij dit onderzoek is geen enkele vorm van behandeling betrokken. Er wordt normaal behandeld onder leiding van de specialist.

Onderzoeksopzet

Dit is een niet-gerandomiseerd, prospectief, observationeel onderzoek van patiënten met de diagnose MPS II, ook bekend als het syndroom van Hunter. Er zijn geen experimentele behandelingen in dit onderzoek. De primaire focus ligt op het evalueren van biomarkers en de klinische uitkomsten van de ziekte beoordelen bij patiënten met MPS II, met inbegrip van de neuronopathische vorm van mucopolysaccharidose type II (nMPS II) en de niet-neuronopathische vorm van mucopolysaccharidosis type II (nnMPS II) biomarkers en hun correlatie met klinische progressie die kunnen dienen als markers van de ernst van de ziekte of de behandelingsrespons en daarmee klinische onderzoeken naar nieuwe MPS II-behandelingen te ondersteunen.

Een gedocumenteerde diagnose van MPS II is zowel in deel 1 als deel 2 van het

onderzoek vereist voor deelname aan het onderzoek. Deze diagnose zal genetische analyse (mutatieanalyse van het iduronaat-2 sulfatase [IDS] gen) en een biochemische beoordeling (bv. IDS-enzymactiviteit in plasma, witte bloedcellen of fibroblasten) omvatten.

Voordat Part 3 en 4 begint, zal in deel 1 van het onderzoek ongeveer 11 patiënten van 2 tot 10 jaar oud met MPS II deelnemen en aan deel 2 ongeveer 2 patiënten van 2 tot 30 jaar met MPS II.

In deel 3 zal ongeveer 12 patiënten deelnemen van <8 jaar bij screening met MPS II, en in deel 4 zal ongeveer 12 patiënten deelnemen van de leeftijd 6 tot <17 jaar bij screening met MPS II.

In deel 1 zullen biomarkermonsters hoofdzakelijk in de eerste maand van het onderzoek en in maand 6 worden afgenomen en patiënten worden tot maximaal 18 maanden gevolgd, of totdat zij gaan deelnemen in Part 3 of 4 van de studie aan een van de geplande behandelingsonderzoeken.

In deel 3 en 4, zullen Klinische uitkomstbeoordelingen en bloed- en urine-biomarkermonsterverzamelingen uitgevoerd worden en worden patiënten tot 24 maanden gevolgd.

In deel 1 zullen ongeveer 11 patiënten van 2 tot 10 jaar oud met MPS II als volgt deelnemen:

- * Ongeveer 5 (de helft) of meer van de deelnemende patiënten zijn tussen de 2 en 5 jaar oud.

- * Ongeveer 3 (een derde) of meer van alle deelnemende patiënten zullen een neuronopathisch fenotype hebben.

In deel 2 worden ongeveer 2 patiënten van 2 tot en met 30 jaar met MPS II ingeschreven; deel 2 omvat één enkele afname van urine en bloed.

Klinische beoordelingen zijn facultatief in deel 2 voor patiënten van 18 jaar of jonger; er zijn geen klinische beoordelingen gepland voor patiënten ouder dan 18 jaar.

Ongeveer 1 of meer van de aan deel 2 deelnemende patiënten zullen een neuronopathisch fenotype hebben.

Deel 1 en deel 2 worden gelijktijdig uitgevoerd. Screening en plaatsing van patiënten in deel 1 van het onderzoek hebben voorrang op die in deel 2.

Deel 1 en deel 2 zullen gelijktijdig worden uitgevoerd totdat goedkeuring van versie 6 van het DNLI-E-0001-protocol is verkregen van elke locatie.

Nadat de wijziging is goedgekeurd, worden er geen deelnemers meer ingeschreven voor deel 1 of 2 van het onderzoek. Doorlopende deelnemers die actief zijn in Deel 1 op het moment van goedkeuring hebben de mogelijkheid om gescreend te worden voor Deel 3 of 4 en over te stappen naar Deel 3 of 4, indien daarvoor in aanmerking komen. Anders zullen deelnemers de resterende deel 1-beoordelingen voltooien volgens het beoordelingsschema.

In deel 3 zullen ongeveer 12 deelnemers van < 8 jaar bij screening die nMPS II

hebben als volgt worden ingeschreven:

* Ten minste 6 (of de helft) van de ingeschreven deelnemers zullen bij de screening < 3 jaar oud zijn, inclusief pasgeborenen.

In deel 4 worden ongeveer 12 deelnemers van 6 tot < 17 jaar bij screening met nnMPS II als volgt ingeschreven:

* Minimaal 8 (of tweederde) van de ingeschreven deelnemers is bij screening < 13 jaar.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten tussen de 19 en 30 jaar oud : duur deelname aan het onderzoek ongeveer 2 maanden. Hierin vinden de keuringsperiode, een bezoek op dag 1 en de veiligheidsfollow-up plaats. Een bezoek zal ongeveer 3 tot 4 uur duren.

Patiënten tussen de 16 en 18 jaar oud bent en ingestemt met optionele beoordelingen, periode van ongeveer 5 maanden. Deze periode bestaat uit de keuringsperiode, het bezoek op dag 1, aanvullende, optionele tests die met toestemming en naar goedvinden van de arts worden uitgevoerd en de veiligheidsfollow-up. De bezoeken met optionele testen zullen ongeveer 4 tot 5 uur duren.

Tijdens dit onderzoek worden bloed, urine, speeksel (indien nodig) en hersenvochtmonsters genomen. Indien nodig wordt ongeveer 1-2 ml speeksel verzameld. Tijdens het keuringsbezoek kan ongeveer 5 ml en tijdens het bezoek op Dag 1 kan ongeveer 10 ml bloed worden afgenomen. De totale hoeveelheid afgenomen bloed in dit onderzoek zal ongeveer 15 ml zijn. Tijdens de onderzoeksbezoeken waarbij hersenvocht wordt afgenomen, kan bij elke lumbaalpunctie tot ongeveer 10 ml hersenvocht worden genomen. Als er een hersenvochtmonster wordt afgegeven en er complicaties ontwikkelen, kan het nodig zijn om extra bloed af te nemen om veiligheidsredenen.

Sommige vragen op de beoordelingsschalen en vragenlijsten kunnen persoonlijk lijken. De patiënt mag weigeren sommige van de vragen te beantwoorden.

De patiënten in dit onderzoek zullen geen aanvullende medische therapie voor MPS II krijgen, en zullen er als zodanig naar verwachting geen direct therapeutisch voordeel bij hebben. Het kan echter zijn dat ze baat hebben bij deelname aan dit onderzoek door de beoordelingen van hun gezondheidstoestand die worden gedaan; de informatie kan worden gebruikt om onderwijsdiensten, medische zorg of andere diensten aan te vragen. Zo zullen sommige patiënten neurocognitieve tests krijgen, waarvan de uitkomsten aan de ouder(s)/wettelijk vertegenwoordiger worden doorgegeven; ze kunnen worden gebruikt om te bepalen welke aanvullende onderwijsdiensten nodig zijn en om die aan te vragen.

Gehoorverlies is een bekend kenmerk van MPS II; de audiologische tests die in dit onderzoek worden uitgevoerd geven een duidelijk beeld van het functioneren van het gehoor van de patiënt; de uitkomsten kunnen worden gebruikt bij het plannen van behandelingen of interventies.

De risico's van deelname aan dit onderzoek hebben voornamelijk te maken met de onderzoeksprocedures, waaronder bloedafname. Alle procedures worden uitgevoerd door medisch personeel dat deskundig is op het gebied van de zorg voor MPS II-patiënten.

Contactpersonen

Publiek

Denali Therapeutics Inc.

Oyster Point Blvd. 161
South San Francisco CA 94080
US

Wetenschappelijk

Denali Therapeutics Inc.

Oyster Point Blvd. 161
South San Francisco CA 94080
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)

Deel 1 en 2

Voor deelnemers in deel 1 en deel 2 moet de diagnose MPS II officieel zijn gebaseerd op basis van de volgende elementen:

- 1) een gedocumenteerde mutatie in het IDS-gen EN
- 2) een verminderde IDS-activiteit in het plasma, de witte bloedcellen en/of de huidfibroblasten, zoals te zien is bij MPS II (bv. *10% van de ondergrens van het normale bereik, gebaseerd op het bereik van het testlaboratorium).

Voor nMPS II-subgroepen in deel 1 en 2, deelnemers hebben een neuronopathisch fenotype op het moment van inschrijving op basis van de volgende criteria:

- * naast de diagnose MPS II hebben ze een ontwikkelingsquotiënt (DQ) van <85 en/of is hun DQ met minstens 7,5 punten afgenomen, vastgesteld bij twee beoordelingen die minstens zes maanden uiteen liggen, of hebben ze dezelfde genetische mutatie als een bloedverwant bij wie nMPS II officieel is vastgesteld.

Deel 1

Deelnemers in deel 1 moeten ook aan de volgende criteria voldoen voor opname in het onderzoek:

- * geïnformeerde toestemming ondertekend door de ouder(s) of wettelijk vertegenwoordiger en instemming van de patiënt als dat vereist is op basis van lokale regelgeving, de eisen van de Institutional Review Board (IRB)/Ethische Commissie (EC) en de leeftijd van de patiënt;
- * tussen de 2 en 10 jaar oud zijn op het moment dat toestemming wordt gegeven;
- * de patiënt en zijn ouder(s) of wettelijk vertegenwoordiger zijn bereid en in staat om naar de onderzoeken te komen en aan de onderzoeksprocedures te voldoen;
- * ze zijn, volgens het oordeel van de onderzoeker, in staat om aan de eisen van het protocol te voldoen.

Deel 2

Deelnemers in deel 2 moeten aan de volgende criteria voldoen voor opname in het onderzoek:

- * toestemming:
 - o voor minderjarigen: geïnformeerde toestemming ondertekend door de ouder(s) of wettelijk vertegenwoordiger en instemming van de patiënt als dat vereist is op basis van lokale regelgeving en de leeftijd van de patiënt;
 - o voor niet-minderjarigen: geïnformeerde toestemming ondertekend door de patiënt;
- * tussen de 2 en 30 jaar oud zijn op het moment dat toestemming wordt gegeven;
- * de patiënt en de ouder(s) of wettelijk vertegenwoordiger zijn bereid en in staat om naar de onderzoeken te komen en aan de onderzoeksprocedures te voldoen;
- * ze zijn, volgens het oordeel van de onderzoeker, in staat om aan de eisen van

het protocol te voldoen;

* ze staan gepland voor de afname van monsters hersenvocht om medische redenen die niet met het onderzoek te maken hebben de patiënt of de ouder(s)/wettelijk vertegenwoordiger geven toestemming om tijdens die procedure hersenvocht te doneren voor onderzoeksdoeleinden.

Deel 3

Deelnemers in deel 3 moeten aan de volgende criteria voldoen voor deelname in het onderzoek:

- geïnformeerde toestemming ondertekend door de ouder(s) of wettelijk vertegenwoordiger en instemming van de patiënt als dat vereist is op basis van lokale regelgeving, de eisen van de Institutional Review Board (IRB)/Ethische Commissie (EC) en de leeftijd van de patiënt;
- Moet < 8 jaar oud zijn op het moment dat toestemming wordt gegeven;
- Minimaal 6 (of de helft) van de deelnemers moet < 3 jaar oud zijn bij screening

Heeft een bevestigde diagnose MPS II officieel gebaseerd op basis van de volgende elementen:

- 1) gedocumenteerd verminderde IDS-activiteit in het plasma, de witte bloedcellen en/of de huidfibroblasten, zoals te zien is bij MPS II (bv. *10% van de ondergrens van het normale bereik, gebaseerd op het bereik van het testlaboratorium).
2. Verhoogde GAG-spiegels in de urine in overeenstemming met MPS II-diagnose
 - a. Bij screening bij standaard-of-care ERT-behandeling-naïeve deelnemers
 - b. Voorbehandeling bij deelnemers die standaardzorg ERT ontvangen, indien beschikbaar door historisch rapport
3. Een gedocumenteerde waarschijnlijk pathogene variant in het IDS-gen, zoals bepaald door een onafhankelijk extern beoordelingspanel

Heeft nMPS II gebaseerd op tenminste een van de criteria (1,2 of 3) hieronder :

1. Een grote deletie(s) of herschikking(en) hebben in het IDS-gen of een andere definitieve mutatie die indicatief is voor nMPS II, zoals bepaald door een onafhankelijk extern beoordelingspanel
2. Een DQ > 55 en < 85 hebben bij de baseline neurocognitieve beoordeling en/of een gedocumenteerde afname van ten minste 7,5 punten in DQ in de afgelopen 6 tot 18 maanden
3. Dezelfde IDS-genvariant als een bloedverwant hebben met bevestigd nMPS II

* de patiënt en de ouder(s) of wettelijk vertegenwoordiger zijn bereid en in staat om naar de onderzoeken te komen en aan de onderzoeksprocedures te voldoen;

* ze zijn, volgens het oordeel van de onderzoeker; in staat om aan de eisen van het protocol te voldoen;

Deel 4

Deelnemers in deel 4 moeten aan de volgende criteria voldoen voor deelname in het onderzoek:

- geïnformeerde toestemming ondertekend door de ouder(s) of wettelijk vertegenwoordiger en instemming van de patiënt als dat vereist is op basis van

lokale regelgeving, de eisen van de Institutional Review Board (IRB)/Ethische Commissie (EC) en de leeftijd van de patiënt;

- Moet 6 tot < 17 jaar oud zijn op het moment dat toestemming wordt gegeven;
- Minimaal 8 (of tweederde) van de deelnemers moet < 13 jaar oud zijn bij screening

Heeft een bevestigde diagnose MPS II officieel gebaseerd op basis van de volgende elementen:

- 1) gedocumenteerd verminderde IDS-activiteit in het plasma, de witte bloedcellen en/of de huidfibroblasten, zoals te zien is bij MPS II (10% of minder van de ondergrens van het normale bereik, gebaseerd op het bereik van het testlaboratorium).
2. Verhoogde GAG-spiegels in de urine in overeenstemming met MPS II-diagnose Bij screening bij standaard-of-care ERT-behandeling-naïeve deelnemers b. Voorbehandeling bij deelnemers die standaardzorg ERT ontvangen, indien beschikbaar door historisch rapport
3. Een gedocumenteerde waarschijnlijk pathogene variant in het IDS-gen, zoals bepaald door een onafhankelijk extern beoordelingspanel

Heeft nMPS II gebaseerd op het volgende:

1. Heeft geen grote deletie(s) of herschikking(en) in het IDS-gen of andere definitieve mutatie die indicatief is voor nMPS II, zoals bepaald door een onafhankelijk extern beoordelingspanel
 2. De deelnemer heeft een General Ability Index (GAI)-score * 70 bij de baseline-beoordeling op basis van de WISC-V, uitgevoerd zonder klinisch significant gehoorverlies of met aanwezige hoortoestellen. Een volledig intelligentiequotiënt (IQ) boven 70 hebben bij de baseline-beoordeling op basis van de uitgevoerde WISC-V
- de patiënt en de ouder(s) of wettelijk vertegenwoordiger zijn bereid en in staat om naar de onderzoeken te komen en aan de onderzoeksprocedures te voldoen;
 - ze zijn, volgens het oordeel van de onderzoeker; in staat om aan de eisen van het protocol te voldoen;

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

De patiënten die aan een van de volgende criteria voldoen, worden uitgesloten van opname in het onderzoek (deel 1 en deel 2):

- * een instabiele medische aandoening hebben waardoor deelname aan het onderzoek onveilig zou zijn of waardoor de noodzakelijk medische zorg niet kan worden verleend naar de mening van de onderzoeker;
- * in de afgelopen 6 maanden een op het centraal zenuwstelsel gerichte MPS II-therapie hebben gekregen die voorwerp van onderzoek is (bv. intrathecale IDS, door transferrine- of insulinerceptoren gemedieerde IDS-aflevering aan het centraal zenuwstelsel of een stamceltransplantatie). Patiënten mogen opnieuw gescreend worden voor dit onderzoek wanneer de termijn van 6 maanden is

verstrekken;

- * ooit MPS II-gentherapie hebben gehad;
- * een mutatie in andere genen hebben, waaronder loci die aan het IDS-gen grenzen (bv. het Fragile X Mental Retardation 1-gen [FMR1] of AF4/FMR2 familielid 2 [bv. AFF2 of FMR2]), waarvan bekend is dat die gepaard gaat met een ontwikkelingsachterstand, ataques of andere belangrijke stoornissen van het centraal zenuwstelsel;
- * een gedocumenteerd verminderde activiteit hebben van andere sulfatasen dan IDS, wat wijst op multiple sulfatase deficiëntie;

De patiënten in deel 2 die aan een van de volgende criteria voldoen, worden uitgesloten van opname in het onderzoek:

- * al eerder complicaties hebben gehad van vorige lumbaalpuncties (LP*s) of naar verwachting een flinke technische uitdaging zullen zijn of een onaanvaardbaar veiligheidsrisico wanneer ze een LP krijgen volgens het oordeel van de onderzoeker;
- * een bloedingsstoornis hebben of een andere medische aandoening of omstandigheid waardoor een LP (voor de afname van hersenvocht) een contra-indicatie vormt volgens het beleid van de betreffende instelling;

De patiënten die aan een van de volgende criteria voldoen, worden uitgesloten van opname in het onderzoek (deel 3 en deel 4):

- * een instabiele medische aandoening hebben waardoor deelname aan het onderzoek onveilig zou zijn of waardoor de noodzakelijk medische zorg niet kan worden verleend naar de mening van de onderzoeker;
- * in de afgelopen 6 maanden een op het centraal zenuwstelsel gerichte MPS II-therapie hebben gekregen die voorwerp van onderzoek is (bv. intrathecale IDS, door transferrine- of insulinerceptoren gemedieerde IDS-aflevering aan het centraal zenuwstelsel of een stamceltransplantatie).
- * ooit MPS II-gentherapie of hematopoetische stamceltransplantatie hebben gehad, tenzij op voorhand sponsor goedkeuring is verkregen;
- * een mutatie in andere genen hebben, waaronder loci die aan het IDS-gen grenzen (bv. het Fragile X Mental Retardation 1-gen [FMR1] of AF4/FMR2 familielid 2 [bv. AFF2 of FMR2]), waarvan bekend is dat die gepaard gaat met een ontwikkelingsachterstand, ataques of andere belangrijke stoornissen van het centraal zenuwstelsel;
- * een gedocumenteerd verminderde activiteit hebben van andere sulfatasen dan IDS, wat wijst op multiple sulfatase deficiëntie;

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 30-03-2021

Aantal proefpersonen: 3

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-08-2020

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-03-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-06-2022

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
ClinicalTrials.gov	NCT04007536
CCMO	NL72007.078.19