

# Protocole d'essai clinique

## Libellé

Evaluation d'un traitement par miglustat (Zavesca®) chez les patients atteints de mucopolysaccharidose de type III (maladie de Sanfilippo). Essai thérapeutique de phase IIb randomisé en aveugle contre placebo

## Critères d'inclusion

- Les parents des patients ou le tuteur légal du patient doivent signer un formulaire de consentement éclairé avant toutes procédures en relation avec le protocole. Les enfants pouvant comprendre le déroulement de l'étude seront informés oralement et leur accord de participation à l'étude sera sollicité.
- Affiliation à un régime de sécurité sociale
- Les patients devront être âgés de 2 ans à 12 ans
- Les patients doivent avoir un diagnostic de MPSIII A, B, C ou D
- Les patients doivent avoir un comportement adaptatif anormal évalué selon le test de Vineland décrit page 17
- Les patients ne devront pas avoir perdu la capacité à marcher sans aide
- Les patients et les parents devront accepter les contraintes liées à l'étude

## Critères d'exclusion

- Les patients ou les parents refusant de participer aux évaluations demandées par le protocole avant le début du traitement
- Les patients ayant reçu un médicament à l'essai moins de 30 jours avant l'inclusion dans l'étude
- Les patients souffrant d'un problème médical, d'une maladie grave intercurrente ou de toute autre source de fatigue pouvant, de l'avis de l'investigateur, interférer de façon significative avec l'observance à l'étude, y compris toutes les évaluations et les suivis prescrits.
- Les patients présentant une hypersensibilité connue au miglustat ou à l'un de ses excipients
- Les patients ayant déjà reçu du miglustat

## Nom du médicament concerné par l'essai

Miglustat (ZAVESCA®)

## Date de début de l'essai

15 janvier 2007

## Durée prévue

14 mois

## Nombre d'inclusions prévu

24

## Phase de l'essai

Phase IIb

## Essai national monocentrique

**OBJECTIF PRINCIPAL :**

L'objectif principal d'efficacité est l'évaluation de la capacité du miglustat (Zavesca®) par rapport à un placebo à montrer au moins une stabilisation à 6 mois des troubles du comportement adaptatif et de socialisation chez des enfants atteints de mucopolysaccharidose de type III (maladie de Sanfilippo).

L'évolution naturelle de la maladie étant une aggravation dans tous les domaines (communication, vie quotidienne, socialisation et aptitudes motrices), l'observation à 6 mois d'au moins une stabilisation chez les enfants correspondra à l'efficacité retenue comme critère de jugement principal.

**OBJECTIFS SECONDAIRES :**

- l'efficacité à 12 mois du miglustat sur les troubles du comportement adaptatif en utilisant le test de Vineland
- la capacité du miglustat (Zavesca®) par rapport à un placebo à montrer une amélioration ou une stabilisation des troubles de sommeil et des troubles neuro-cognitifs chez des enfants atteints de mucopolysaccharidose de type III (MPSIII)
- la capacité du miglustat (Zavesca®) par rapport à un placebo à passer la barrière hémato-méningée et à montrer une diminution du taux de gangliosides GM2 dans le liquide céphélo-rachidien.
- l'évaluation de la tolérance et des effets indésirables du miglustat (Zavesca®) par rapport à un placebo pendant toute la durée de l'étude chez des enfants atteints de MPSIII

**PLAN EXPERIMENTAL:**

Cette étude randomisée, monocentrique en aveugle contre placebo a été conçue pour montrer un bénéfice clinique et la sécurité du traitement par miglustat (Zavesca) chez des patients atteints de MPSIII. Les patients seront répartis au hasard (selon un ratio 1 :1) dans le groupe de traitement miglustat ou dans le groupe placebo. 24 patients seront inclus. Après une augmentation progressive de la dose sur 3 semaines, les patients recevront le traitement à l'étude par voie orale (posologie en fonction de leur surface corporelle) pendant 6 mois en insu du miglustat ou d'un placebo.

Quand tous les enfants auront reçu 6 mois de traitement à l'étude, une analyse intermédiaire sera réalisée et les résultats seront rendus uniquement au Comité de Surveillance Indépendant formé pour cet essai clinique.

Si une stabilisation du comportement adaptatif de l'enfant est observée, l'essai sera poursuivi 6 mois en ouvert avec l'administration du miglustat chez tous les patients.

Si l'analyse intermédiaire ne montre pas au moins une stabilisation du comportement chez les enfants, l'étude sera poursuivie selon le même schéma (miglustat/placebo) pendant les 6 mois suivants.

Evaluation neuro-cognitives : (avant traitement, 6 mois et 12 mois)

- Test de Vineland
- Batterie D'Evaluation Cognitive et Sociale (BECS)
- Borel Maissonny petit Test (BMP)
- Echelle de Conners
- Evaluation des troubles du sommeil

Evaluation de la tolérance : les événements indésirables seront enregistrés tout au long de l'étude. Un contact téléphonique régulier sera effectué auprès des familles.

Evaluation biologiques : une ponction lombaire sera effectuée avant traitement et à 6 mois afin de montrer le passage du miglustat à travers la barrière hémato-méningée et le taux de gangliosides sera mesuré dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Le dosage du miglustat dans le sang et dans le LCR sera effectué aux mêmes périodes.