

Een onderzoek naar het natuurlijke beloop bij patiënten met leuko-encefalopathie met axonale sferoïden en gepigmenteerde glia met aanvang in de volwassenheid (ALSP)

Gepubliceerd: 07-03-2022 Laatste bijgewerkt: 16-05-2025

De doelstellingen van het onderzoek zijn: • De fenotypische heterogeniteit en fenotype/genotypecorrelatie en het natuurlijk beloop van ALSP begrijpen. • Het ontwikkelen en beoordelen van biomarkers voor het beoordelen van de ziekteprogressie bij...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Neurologische aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON52367

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Illuminate

Aandoening

- Neurologische aandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

ALSP

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vigil Neuroscience, Inc.

Overige ondersteuning: Biotech industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Observationeel, VGL101-01.002

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Farmacodynamische (biomarker) eindpunten

- Verandering ten opzichte van de baseline in maand 12, 24 and 36 in neurofilament lichte keten (NfL) in het bloed
- Verandering ten opzichte van de baseline in maand 12, 24 and 36 in NfL, cytokinepaneel, oplosbaar TREM2 en oplosbaar CSF1R in hersenvocht bij proefpersonen die geïnformeerde toestemming geven om deel te nemen aan een optionele CSF Biomarker Sub-studie
- Verandering ten opzichte van de baseline in maand 6, 12, 18, 24, 30 en 36 in structureel en volumetrisch MRI

Eindpunten van klinische resultaten

Cognitieve beoordelingen

- Verandering ten opzichte van de baseline in maand 6, 12, 18, 24, 30 en 36 op de Montreal Cognitive Assessment (MoCA)
- Verandering ten opzichte van de baseline in maand 6, 12, 18, 24, 30 en 36 op

de Clinical Dementia Rating Scale + National Alzheimer's Coordinating

Center-Frontotemporal lobar degeneratie (CDR+NACC-FTLD)

- Verandering ten opzichte van de baseline in maand 6, 12, 18, 24, 30 en 36 in de korte beoordeling van: Cognitie (BAC) batterij

Prestatiemetingen (proefpersonen die kunnen lopen)

- Verandering ten opzichte van de baseline in maand 6, 12, 18, 24, 30 en 36 op de 2 minuten looptest (2-minute walk test, 2MWT)
- Verandering ten opzichte van de baseline in maand 6, 12, 18, 24, 30 en 36 op de Timed Up and Go (TUG)-test

Evaluaties van de ernst van de ziekte

- Clinical Global Impression - Change (CGI-C) responsen in maand 6, 12, 18, 24, 30 en 36
- Patient Global Impression - Change (PGIC) responsen in maand 6, 12, 18, 24, 30 en 36

Door de patiënt beoordeelde schalen

- Verandering ten opzichte van de baseline in maand 6, 12, 18, 24, 30 en 36 op de Functional Activities Questionnaire (FAQ)
- Verandering van baseline naar maand 6, 12, 18, 24, 30 en 36 in de neuropsychiatrische inventaris - 12-item versie (NPI-12)
- Verandering van baseline naar maand 6, 12, 18, 24, 30 en 36 in de corticale basale ganglia Functionele schaal (CBFS)

- Verandering van baseline naar maand 6, 12, 18, 24, 30 en 36 in het Zarit

Burden-interview

Veiligheidseindpunten

- Bijwerkingen
- Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

Secundaire uitkomstmaten

.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Leuko-encefalopathie met axonale sferoïden en gepigmenteerde glia met aanvang in de volwassenheid (adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented glia, ALSP) is een fatale en snel vorderende zeldzame, genetische ziekte waarvoor geen definitieve behandelingsopties beschikbaar zijn. ALSP wordt voornamelijk geërfd als een autosomaal dominante aandoening met genmutaties van de koloniestimulerende factor 1-receptor (CSF1R) (Sundal & Wszolek, 2017; Du et al, 2019; Leng et al, 2019). CSF1R-genmutaties zijn specifieke diagnostische kenmerken van patiënten met ALSP. Aangezien fosfatase- en kinase-eiwitten die verband houden met het CSF1R-gen de functies van macrofagen, microglia en neuronalesignaalpaden reguleren, kunnen verstoringen van deze eiwitten als gevolg van genmutatie ook betrokken zijn bij de neuropathofysiologie van ALSP (Rademakers et al, 2011; Lynch et al, 2016; Kraya et al, 2019). Het sterke verband tussen CSF1R-mutaties en pathologische microglia heeft geleid tot verdere classificatie van CSF1R-gerelateerde leuko-encefalopathie als primaire microgliopathie van het centrale zenuwstelsel (CZS) (Han et al, 2020). De structurele, genetische en neuropathofysiologische afwijkingen van ALSP leiden tot het ontstaan van neurologische symptomen, zoals matige tot ernstige motorische en neuropsychiatrische stoornissen (Sundal & Wszolek, 2017; Konno et al, 2018; Oosterhoff et al, 2018; Tian et al, 2019; Kempthorne et al, 2020; Zhan et al, 2020; Zhou et al, 2020).

De op dit moment toegepaste behandelingen voor ALSP zijn gericht op tijdelijke verlichting van motorische en sensorische symptomen en op de behandeling van complicaties. Deze behandelingen zorgen voor beperkte ondersteunende zorg en bescheiden verbeteringen van de kwaliteit van leven naarmate de aandoening

vordert, maar pakken niet de meest invaliderende symptomen aan, zoals cognitieve achteruitgang. Bovendien hebben deze behandelingen geen effect op het onderliggende ziekteproces en vertragen ze de progressie van de aandoening niet. Hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT) is onderzocht als mogelijke behandeling voor ALSP, met in sporadische gevallen incidenteel succes (Eichler et al, 2016; Mochel et al, 2019; Gelfand et al, 2020). HSCT-therapie gaat echter gepaard met ernstige complicaties, heeft bij slechts een klein aantal patiënten mogelijk gunstige effecten aangetoond en is niet beoordeeld in gecontroleerde onderzoeken. Er is dus een belangrijke on vervulde medische behoefte aan nieuwe behandelingen voor patiënten met ALSP (Balassa et al, 2019). Vigil Neuroscience, Inc ontwikkelt VGL101, een monoklonaal antilichaam agonist van triggering receptor op myeloïde cellen 2 (TREM2), voor de behandeling van ALSP. De respons van microgliale cellen op veranderingen in de omgeving van het CZS wordt geactiveerd door TREM2 en het bijbehorende proteïnekinasecomplex DAP12 (Konishi & Kiyama, 2018). Het TREM2/DAP12-sig naal functioneert als de primaire regulator die microglia transformeert van een homeostatische naar een neurale ziektegerelateerde toestand en zorgt voor een anti-inflammatoire respons en voor neurotrofische factoren om beschadigde neuronen te beschermen en de regeneratie van zenuwweefsel mogelijk te maken. De activering van TREM2 door VGL101 zal naar verwachting de ziekteprogressie vertragen en de neurale weefselherstelmechanismen versterken, die door microglia worden gereguleerd.

In dit onderzoek naar het natuurlijk beloop worden gegevens verzameld om bij te dragen aan de ontwikkeling van toekomstige nieuwe behandelingen, zoals VGL101, die zich richten op de neuropathofysiologische kenmerken die ten grondslag liggen aan ALSP en die essentieel zijn om de progressie van deze slopende aandoening om te keren, te vertragen of te stoppen.

Doel van het onderzoek

De doelstellingen van het onderzoek zijn:

- De fenotypische heterogeniteit en fenotype/genotypecorrelatie en het natuurlijk beloop van ALSP begrijpen.
- Het ontwikkelen en beoordelen van biomarkers voor het beoordelen van de ziekteprogressie bij patiënten met ALSP.
- Het creëren van de basis voor een toekomstige synthetische controlegroep en het zorgen voor inlooptgegevens voor patiënten die in aanmerking komen voor interventionele onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Dit is een niet-interventionele, prospectieve, multicenter, observationele, natuurlijke historiestudie van patiënten met ALSP en asymptomatische dragers van CSF1R-genmutaties, de oorzakelijke mutatie voor ALSP. Potentiële studiedeelnemers worden geselecteerd op geschiktheid voor de studie. Personen die voldoen aan de inclusie- en exclusiecriteria voor het onderzoek en die

schriftelijke geïnformeerde toestemming geven, worden in het onderzoek opgenomen en gedurende maximaal 24 maanden gevolgd.

Kliniekbezoeken om de ziektestatus te beoordelen worden uitgevoerd bij screening/baseline en in de maanden 6, 12, 18 en 24. Elk bezoek aan de kliniek omvat klinische beoordelingen (cognitieve, motorische, functionele, psychiatrische, ernst van de ziekte en beoordelingen van de belasting van de zorgverlener) en beeldvormend onderzoek. Bloed voor biomarkeranalyse zal worden verzameld bij screening/baseline en in maand 12 en 24. Bijwerkingen (AE's) en gelijktijdige medicatie en procedures zullen gedurende de studie van 24 maanden worden geregistreerd.

Een optionele substudie om niveaus van biomarkers in cerebrospinale vloeistof (CSF) te evalueren is ook opgenomen in deze studie en zal worden uitgevoerd op geselecteerde onderzoekslocaties. Een CSF-monster zal worden verkregen bij screening/baseline en in maand 12 en 24 van proefpersonen die geïnformeerde toestemming geven om deel te nemen aan de optionele CSF-biomarker-substudie.

Inschatting van belasting en risico

De deelnemers van dit onderzoek zullen voor dit onderzoek ten minste 5 bezoeken afleggen. Tijdens deze bezoeken zullen de proefpersonen worden onderworpen aan:

- Bloed afname (tbv biomarker analyse)
- Optioneel CSF afname (tbv biomarker analyse sub-study)
- COVID-19 test (per standaard of care)
- Urine drug test
- Pregnancy test
- Meten van lengte en gewicht
- Clinical outcome Assessments (cognition-, performance- and clinician-rated scales)
- Invullen van vragenlijsten
- MRI

De risico's van deelname aan het onderzoek zijn voornamelijk die verbonden aan het verzamelen van bloed- en optioneel bij cerebrospinale vloeistof (CSF) monsters voor biomarker analyses.

Contactpersonen

Publiek

Vigil Neuroscience, Inc.

Technology Square, 8th Floor 300
Cambridge MA 02139
US

Wetenschappelijk

Vigil Neuroscience, Inc.

Technology Square, 8th Floor 300
Cambridge MA 02139
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Algemeen en administratief

1. Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen van ≥ 18 jaar op de dag van ondertekening van het toestemmingsformulier (informed consent form, ICF).
2. Proefpersonen die, naar het oordeel van de onderzoeker, in staat zijn de aard van het onderzoek te begrijpen en de vereisten van het protocol na te leven, waaronder geplande bezoeken, afnames van bloed- en hersenvochtmonsters en andere onderzoeksprocedures, of die een verzorger of wettelijke vertegenwoordiger hebben die de vereisten van het protocol begrijpt en de proefpersoon kan helpen bij de naleving hiervan.
3. Proefpersonen die bereid en in staat zijn om af te zien van het gebruik van verboden medicatie/behandelingen, die gedurende de gehele onderzoeksperiode door het protocol niet zijn toegestaan.
4. Proefpersonen die door het medisch personeel van de sponsor definitief

worden goedgekeurd voor geschiktheid voor het onderzoek.

Inclusiecriteria - Proefpersonen met Definitieve ALSP

5. Proefpersonen met documentatie van een genmutatie van het CSF1R-gen (vóór inschrijving).

6. Proefpersonen die voldoen aan allebei de volgende criteria (a en b):

a. Meer dan 2 bevindingen van klinische tekenen of symptomen in een de volgende categorieën:

i. Cognitieve beperking of psychiatrisch probleem

ii. Pyramidale tekenen bij neurologisch onderzoek

iii. Extrapiramidale tekenen, zoals stijfheid, tremor, afwijkend lopen of bradykinesie

iv. Epilepsie

b. MRI bevindingen die overeenkomen met ALSP: specifiek bilateraal cerebrale witte stof laesies met of zonder verdunning van het corpus callosum (Konno et al, 2018)

OPMERKING: proefpersonen met andere oorzaken van leuko-encefalopathie, waaronder vasculaire dementie, multiple sclerose of leukodystrofie (bijv. adrenoleukodystrofie, ziekte van Krabbe, metachromatische leukodystrofie), worden uitgesloten.

7. Proefpersonen die, naar de mening van de onderzoeker, in het afgelopen jaar klinische progressie van hun ALSP hebben aangetoond.

8. Proefpersonen met een score van ≥ 12 op de MoCA.

9. Proefpersonen die met of zonder hulpmiddelen (stok, krukken, enz.) kunnen lopen of, indien ze in een rolstoel zitten, nog steeds in staat zijn om zelf de rolstoel voor te bewegen, zelf in en uit de rolstoel kunnen stappen en maximaal 5 meter met of zonder hulpmiddelen kunnen lopen.

OPMERKING: er mogen maximaal 7 proefpersonen worden ingeschreven die niet kunnen lopen om andere redenen dan progressie van ALSP.

10. Proefpersonen die aan de criteria van definitieve ASLP voldoen, moeten een aangewezen verzorger hebben die ten minste 4 uur per week met hen doorbrengt.

De verzorger moet in

staat en bereid zijn om de proefpersoon te helpen bij het naleven van

de onderzoeksvereisten, in staat zijn om informatie te verstrekken

tijdens de onderzoeksbezoeken en bereid zijn om een ICF voor verzorgers te ondertekenen.

Inclusiecriteria - Proefpersonen met Prodromale ALSP

11. Proefpersonen met documentatie van een genmutatie van het CSF1R-gen (vóór inschrijving).

12. MRI-bevindingen consistent met ALSP: in het bijzonder bilaterale cerebrale witte stof laesies met of zonder dunner worden van het corpus callosum (Konno et al, 2018;

Bijlage 3, paragraaf 10.3). Prodromale proefpersonen hebben mogelijk geen of maximaal 2 ALSP-gerelateerde klinische tekenen of symptomen (d.w.z. ze voldoen niet aan

de klinische criteria beschreven in 6a als "meer dan twee").

13. Proefpersonen die voldoen aan de criteria voor prodromale ALSP en die bij latere studiebezoeken, voldoen aan de criteria voor definitieve ALSP moet een aangewezen verzorger hebben voor volgende bezoeken die ten minste 4 uur per week met hen doorbrengen, tenzij anderszins goedgekeurd door de opdrachtgever en/of medische monitor. De verzorger moet in staat en bereid om de proefpersoon te helpen bij het voldoen aan de studievereisten, in staat zijn om informatie te verstrekken tijdens studiebezoeken en bereid zijn om een zorgverlener ICF te tekenen.

Geïnformeerde toestemming

14. Proefpersonen die in staat zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven, waaronder het ondertekenen en dateren van het ICF, of die een verzorger/wettelijke vertegenwoordiger hebben die schriftelijke geïnformeerde toestemming kan geven (met instemming van de proefpersoon).

Screeningsbeoordelingen

15. Een vruchtbare vrouw moet een negatieve zwangerschapstest op urine hebben bij de screening/baseline.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Medische aandoeningen

1. Proefpersonen met neurologische of psychiatrische ziekten die cognitieve, motorische of gedragsbeperkingen kunnen veroorzaken die vergelijkbaar zijn met ALSP, waaronder, maar niet beperkt tot de ziekte van Alzheimer, frontotemporale dementie, amyotrofische laterale sclerose (ALS), beroerte, ziekte van Huntington, multiple sclerose, ziekte van Parkinson en het syndroom van Down, of met huidig alcohol-/drugsmisbruik.
2. Proefpersonen met een gelijktijdige diagnose die de neuropsychologische tests kan verstoren (bijv. gehoorbeperking, visuele beperking).
3. Proefpersonen met een gelijktijdige diagnose die de loopmetingen kan verstoren (bijv. amputatie).
4. Proefpersonen met contra-indicaties voor het ondergaan van een lumbaalpunctie, zoals bloedingsstoornissen, verhoogde intracraniale druk of abnormale spinale anatomie.

OPMERKING: Alleen voor proefpersonen die deelnemen aan de optionele CSF Biomarker Sub-studie.

5. Proefpersonen die geen MRI kunnen ondergaan. (bijv. implantaten die niet compatibel zijn voor MRI, claustrofobie, onvermogen om stil te blijven, waardoor het verkrijgen van een goed wordt voorkomen kwaliteitsscan)
 6. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger zijn, in de komende 12 maanden van plan zijn om zwanger te worden of die borstvoeding geven.
 7. Proefpersonen met een aanzienlijk risico op suïcidaal of gewelddadig gedrag, naar het oordeel van de onderzoeker. Indien een proefpersoon *ja* antwoordt op vraag 4 of 5 op de Columbia-Suicide Severity Scale (C-SSRS), moet een risicobeoordeling worden uitgevoerd door een gekwalificeerde zorgverlener, om te beoordelen of het veilig is voor de proefpersoon om aan het onderzoek deel te nemen.
 8. Proefpersonen met een huidige voorgeschiedenis van ernstige medische ziekte, zoals nierfalen, congestief hartfalen of gevorderde longziekte, waardoor de proefpersoon extra risico zou kunnen lopen bij deelname aan het onderzoek.
 9. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van kanker waarvoor actieve behandeling nodig was in de afgelopen 5 jaar, met uitzondering van baarmoederhalskanker in situ en basaalcelcarcinoom van de huid.
 10. Proefpersonen met een aandoening of situatie waardoor de proefpersoon een aanzienlijk risico loopt, die de onderzoeksresultaten kan verstoren of die de deelname van de proefpersoon aan het onderzoek aanzienlijk kan verstoren, naar het oordeel van de onderzoeker of medisch personeel van de sponsor.
 11. Proefpersonen die eerder HSCT hebben ondergaan of van plan zijn HSCT te ondergaan binnen 12 maanden voorafgaand aan Screening/Basislijn.
- Opmerking: Proefpersonen die VGL101 krijgen in een klinische studie, kunnen zich inschrijven na conclusie van hun deelname aan de VGL101 klinische studie

Eerdere/gelijktijdige ervaring in klinisch onderzoek

12. Proefpersonen die gelijktijdig zijn ingeschreven in een onderzoek met een onderzoeksmiddel of -apparaat of die binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden vóór ondertekening van het ICF een onderzoeksmiddel hebben gekregen.

Andere exclusiecriteria

13. Proefpersonen die direct of indirect betrokken zijn bij de uitvoering of beheer van dit onderzoek, als een onderzoeker, uitvoerend onderzoeker, onderzoekscoördinator of als andere medewerker van het onderzoeksteam.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 01-12-2021

Aantal proefpersonen: 4

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-03-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-04-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-01-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-08-2024

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2025
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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
CCMO	NL78271.075.21