

Prospectief, retrospectief, observationeel onderzoek in meerdere centra naar ziekteprogressie bij volwassenen met erfelijke vormen van spastische paraplegie

Gepubliceerd: 26-04-2021 Laatste bijgewerkt: 19-07-2024

Onderzoeksdoelstellingen: • Het karakteriseren van ziekteprogressie (klinisch en revalidatie) bij volwassenen met een diagnose van AMN • Het karakteriseren van de verandering in parameters voor kwaliteit van leven (QoL) • Het karakteriseren van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54146

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Niet van toepassing

Aandoening

- Neurologische aandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

spastische paraplegie /adrenomyeloneuropathie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: SwanBio Therapeutics, Ltd

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Adrenoleukodystrofie, Observationeel, Paraplegie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Retrospectieve ziektegerelateerde medische voorgeschiedenis wordt verzameld.

Om de ziekteprogressie te beoordelen, worden ziektegerelateerde resultaten verzameld en beoordelingen omvatten het volgende: lichamelijk onderzoek (inclusief lengte en gewicht); neurologisch onderzoek, EDSS, ernstscoresysteem voor progressieve myelopathie (SSPROM), posturaal lichaamszwaaien, mini-BESTest, getimed opstaan en lopen (TUG), 2-minuten-wandeltest (2MWT), 6-minuten-wandeltest (6MWT), 5 keer getimed opstaan vanuit zitten (5XSST), geïstrumenteerde loopganganalyse, en algemene activiteits- en slaapgegevens uit het gebruik van een CentrePoint Insight-horloge. Als er tijdens het onderzoek een klinische MRI werd uitgevoerd, wordt het verslag verzameld.

Beoordelingen van door de patiënt gemelde resultaten (PRO) omvatten urine- en darmsymptomen bij ALD/AMN, kwaliteit van leven-54 bij multiple sclerose (MSQoL-54), multiple sclerose loopschaal-12 (MSWS-12) en activiteiten-specifiek vertrouwen in het evenwicht (ABC).

Voor het deelonderzoek naar elektrofysiologie omvatten beoordelingen een

zenuwgeleidingsonderzoek (NCS).

Veiligheidsbeoordelingen omvatten het verzamelen van gelijktijdige medicatie, gelijktijdige behandelingen en onderzoekshandelingsgerelateerde ernstige bijwerkingen (SAE's) en bijwerkingen (AE's).

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing, dit is een observationeel onderzoek.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Progressieve zwakte en spasticiteit van de benen zijn kenmerken van talrijke aandoeningen en condities, waaronder die van erfelijke neurologische aandoeningen. Adrenomyeloneuropathie (AMN) is een voorbeeld van een erfelijke vorm van spastische paraplegie.

Adrenoleukodystrofie (ALD) is een progressieve neurodegeneratieve aandoening veroorzaakt door een mutatie in het ABCD1-gen gelokaliseerd in het X-chromosoom (Xq28). Het ABCD1-gen codeert een peroxisomale adenosinetrifosfaat (ATP) bindende cassettetransporter die verantwoordelijk is voor het transport van vetzuren met zeer lange ketens (VLCFA) van het cytosol naar het peroxisoom voor afbraak. Een mutatie in ABCD1 leidt tot vermindering van de afbraak van de VLCFA door peroxisomale β -oxidatie en verzadigde VLCFA, met name C26:0, accumulatie in weefsels en lichaamsvloeistoffen (d.w.z. hersenen, zenuwstelsel, bijnieren). Een van de belangrijkste klinische symptomen tijdens het ouder worden van ALD-patiënten is een langzaam progressieve axonopathie die sensorisch stijgende en motorisch dalende ruggenmergbanen aantast met 100% penetrantie bij mannen, een ALD-fenotype dat bekend staat als AMN. Er zijn geen behandelingsopties beschikbaar, waardoor AMN-patiënten een progressieve aandoening hebben die leidt tot levenslange lichamelijke invaliditeit. De progressieve afstervende axonopathie vertegenwoordigt het belangrijkste klinische kenmerk van AMN, met een aanvang meestal tussen de 20 en 30 jaar bij mannelijke deelnemers. De eerste symptomen zijn progressieve stijfheid en zwakte van de benen, verstoord gevoel voor trilling en positie in de onderste ledematen, vallen, sfincterstoornissen en impotentie, evenals schaars hoofdhaar (alopecia). Ongeveer 66% van de mannelijke AMN-patiënten heeft bijnierschorsinsufficiëntie (ziekte van Addison). Abnormale signalen in

magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) van witte stof in de centrale ovale, piramidale kanalen in de hersenstam en interne capsules zijn vaak waargenomen bij AMN, maar er is geen gadolinium aankleuring aanwezig, wat wijst op een intacte bloed-hersenbarrière en de afwezigheid van een acuut ontstekingsproces.

Het verloop van AMN-gerelateerde handicaps in de loop van de tijd wordt slecht of onvolledig begrepen vanwege een beperkt aantal patiënten en het ontbreken van behandelingen. Dit onderzoek zal helpen om een beter inzicht te krijgen in de progressie van de ziekte met AMN en efficiënte ontwikkeling van nieuwe medicijnen mogelijk te maken.

Doel van het onderzoek

Onderzoeksdoelstellingen:

- Het karakteriseren van ziekteprogressie (klinisch en revalidatie) bij volwassenen met een diagnose van AMN
- Het karakteriseren van de verandering in parameters voor kwaliteit van leven (QoL)
- Het karakteriseren van de verandering in elektrofysiologische (EP) parameters
- Het schatten van de variabiliteit van uitkomstmaten
- Het ondersteunen van de definitie van een minimaal klinisch belangrijk verschil (MCID) voor de AMN-populatie
- Het beoordelen van de medisch-economische impact van AMN

Onderzoeksopzet

Dit is een observationeel onderzoek om het natuurlijk beloop van AMN te bepalen bij volwassen mannelijke deelnemers (leeftijd ≥ 18 jaar) met een bevestigde diagnose van ALD. Alle deelnemers zullen klinisch bewijs hebben van betrokkenheid van het ruggenmerg met een minimale score op de uitgebreide schaal voor invaliditeitsstatus (EDSS) van één, en kunnen bij het baselinebezoek ongeveer 20 meter lopen met ≤ 2 loophulpmiddelen (EDSS = 6,5).

Deelnemers met bewijs van actieve of een voorgeschiedenis van cerebrale ontstekingsziekte (met gadolinium aankleurende laesie) worden uitgesloten. Deelnemers met pathologische hersenlaesie(s) (bijv. ischemisch, neoplastisch, demyeliniserend, enz.) anders dan de typische AMN-laesie worden ook uitgesloten. Typische AMN-hersenlaesie wordt gedefinieerd als niet-aankleurende gadolinium-laesie die corticospinale kanalen aantast.

Er worden minimaal 80 deelnemers ingeschreven in het onderzoek. Naast de prospectieve gegevensverzameling gedurende 24 maanden, zullen relevante retrospectieve informatie over klinische manifestaties, beoordelingen van gang, evenwicht en kracht, laboratoriumwaarden en beeldvorming worden geëxtraheerd uit de historische medische dossiers van de deelnemers en gedocumenteerd in het elektronisch casereportformulier (eCRF).

Deelnemers worden gevraagd om de CentrePoint Insight-horloge te dragen die algemene activiteits- en slaapgegevens verzamelt. Deelnemers ondergaan

beoordelingen in de kliniek bij de baseline, bij het bezoek in maand 12, maand 24, maand 36, maand 48, en maand 60, en leggen om de 3 maanden een telemedisch bezoek af (maand 3, 6, 9, 15, 18 en 21), en om de 6 maanden (maand 30, 42, en 54). De beoordelingen die bij elk bezoek worden uitgevoerd, zijn zoals vooraf gedefinieerd door het schema van beoordelingen en omvatten klinische, lichamelijke en neurologische onderzoeken, beoordelingen van gang, evenwicht en kracht, evenals vragenlijsten over door de patiënt gemelde kwaliteit van leven. De totale duur van het onderzoek voor een deelnemer vanaf inschrijving tot het laatste bezoek in dit onderzoek is naar verwachting ongeveer 60 maanden (± 8 weken). De patiënten zullen tijdens de visite in de kliniek op maand 24 gevraagd worden om mee te doen met de vervolgstudie.

Deelonderzoek

Naast het hoofdonderzoek komt er een optioneel deelonderzoek voor elektrofysiologie. Het onderzoekscentrum en de deelnemer moeten zich hiervoor aanmelden voordat er gegevens worden verzameld. Deelname aan het deelonderzoek voor elektrofysiologie heeft geen invloed op inschrijving in het hoofdonderzoek. Hiervoor wordt een EP-beoordeling uitgevoerd om de functie van perifere zenuw, ganglia van de dorsale wortel en ruggenmergwortels te beoordelen. De EP-beoordeling moet worden uitgevoerd bij het baselinebezoek, in maand 12, 24, 36, 48 en 60).

Inschatting van belasting en risico

Deelnemende patiënten zullen tijdens hun jaarlijkse routine bezoek extra onderzoeken ondergaan. Bij de eerste (baseline) visite worden ook vragenlijsten ingevuld. bij het jaarlijkse bezoek 1, 2, 3, 4, en 5 jaar na baseline kunnen de vragenlijsten vooraf thuis elektronisch ingevuld worden.

Tussen de jaarlijkse bezoeken zal er elk kwartaal een video-bel afspraak gedaan worden (telemedicine visit) en vanaf 2 jaar elk half jaar, waarbij de patient een aantal bewegingsonderzoeken ondergaat.

Tijdens het bezoek aan de kliniek zullen de volgende acties plaatsvinden: Lichamelijk onderzoek, verzameling demografische gegevens, bespreking medische geschiedenis, controle van de geschiktheidscriteria, discussie over mogelijke bijwerking, verzamelen van gebruikte medicatie. Tijdens het bezoek zal de proefpersoon vragenlijsten invullen (alleen tijdens baseline) en zullen er verschillende testen gedaan worden.

Er wordt een activity tracker en een beweging-sensor kit voor de assessments tijdens de videobel afspraak (Opal Mobility Lab) en een mobile device om de vragenlijsten in te vullen en om te gebruiken voor de videobel afspraken aan de proefpersoon gegeven. Hier wordt uitgebreid uitleg over gegeven.

Een bezoek aan de kliniek duurt ongeveer 2 dagen. Indien nodig zal er voor een overnachting in de buurt van de kliniek gezorgd worden.

De video-bel afspraken duren ongeveer 1 uur.

Het invullen van de vragenlijsten zal ongeveer 1 uur duren.

Contactpersonen

Publiek

SwanBio Therapeutics, Ltd

150 Monument Road Suite 207
Bala Cynwyd 19004
US

Wetenschappelijk

SwanBio Therapeutics, Ltd

150 Monument Road Suite 207
Bala Cynwyd 19004
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Volwassen mannen $\geq$ 18 jaar
2. Gediagnosticeerd met ALD op basis van verhoogde VLCFA-test en stamboomanalyse
3. Klinisch bewijs van betrokkenheid van het ruggenmerg met een EDSS-score

tussen 1 en 6,5. Het aantal patiënten met een normale piramidale functie op de Functional System Score (FSS) van de EDSS-schaal, of een EDSS $\geq 5,5$ wordt beperkt tot 10 (tien) voor elk criterium.

4. De deelnemer gaf schriftelijke geïnformeerde toestemming voordat er onderzoeksprocedures werden uitgevoerd

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Gediagnosticeerd met cerebrale ontstekingsziekte. De diagnose 'cerebrale ontstekingsziekte' wordt gesteld met de aanwezigheid van inflammatoire (gadolinium aankleurende) laesie(s) op een MRI van de hersenen.
Opmerking: Afwezigheid van cerebrale ontstekingsziekte wordt bevestigd bij bezoek 1 met beoordeling van een MRI-scan of -rapport dat is uitgevoerd binnen 12 maanden voorafgaand aan het baselinebezoek.
2. Bij AMN-deelnemers, pathologische veranderingen vastgesteld op een MRI van de hersenen.
3. Alle aandoeningen die het onmogelijk maken om MRI-onderzoeken uit te voeren (waaronder allergie voor gadolinium of contrastmiddelen).
4. Instabiele, klinisch significante neurologische (anders dan de onderzochte ziekte), psychiatrische, cardiovasculaire, oftalmologische, pulmonale, hepatische, renale, metabolische, gastro-intestinale, urologische, immunologische, hematopoëtische of endocriene ziekte (anders dan bijnierinsufficiëntie) of andere abnormaliteiten die van invloed kunnen zijn op het vermogen om aan het onderzoek deel te nemen of die de onderzoeksresultaten mogelijk kunnen verstoren. Het is de verantwoordelijkheid van de onderzoeker om de klinische significantie te beoordelen; overleg met de medische monitor kan echter gerechtvaardigd zijn.
5. Deelnemer die, naar het oordeel van de onderzoeker, een andere medische of psychologische aandoening of sociale omstandigheden heeft die zijn vermogen om op betrouwbare wijze deel te nemen aan de beoordelingen zou belemmeren, of die het risico voor zichzelf of anderen kan verhogen door deelname.
6. De deelnemer is in dienst van SwanBio Therapeutics, de gecontracteerde onderzoeksorganisatie (CRO) of het onderzoekscentrum (permanent, tijdelijke contractmedewerker of aangewezen persoon die verantwoordelijk is voor de uitvoering van het onderzoek) of is een naast familielid (bijv. echtgenoot, ouder, kind, broer of zus) van een medewerker van SwanBio Therapeutics, CRO of het onderzoekscentrum.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 21-06-2021

Aantal proefpersonen: 20

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-04-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-01-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-12-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)

Kamer G4-214

Postbus 22660

1100 DD Amsterdam

020 566 7389

mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-07-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
Kamer G4-214
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
020 566 7389
mecamc@amsterdamumc.nl

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	NL76596.018.21