



Ontwikkelingen in ALS onderzoek: Richting personalized medicine

Leonard van den Berg

Neuroloog, coördinator ALS Centrum Nederland



Al ons onderzoek = 1 Doel = behandeling

Symptom-based categories

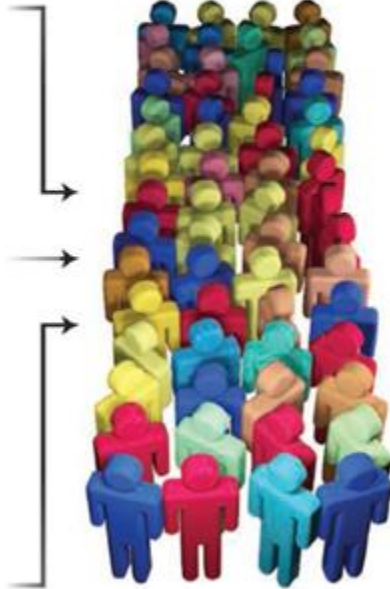
Bulbair



Snel progressief

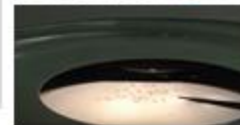
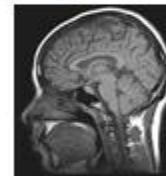


ALS-FTD

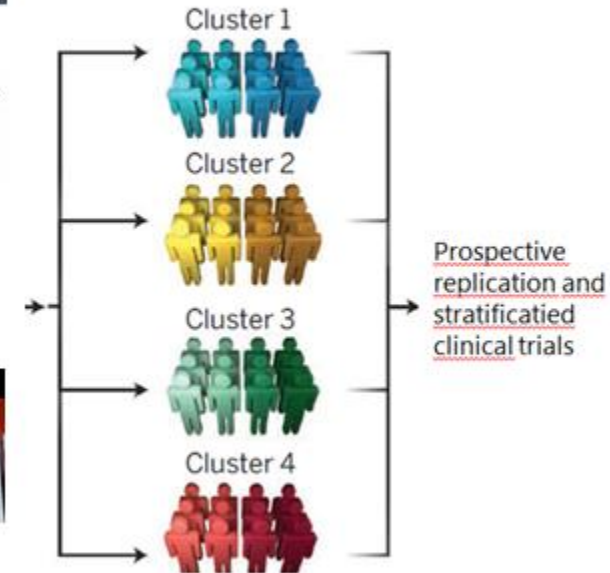


Integrated data

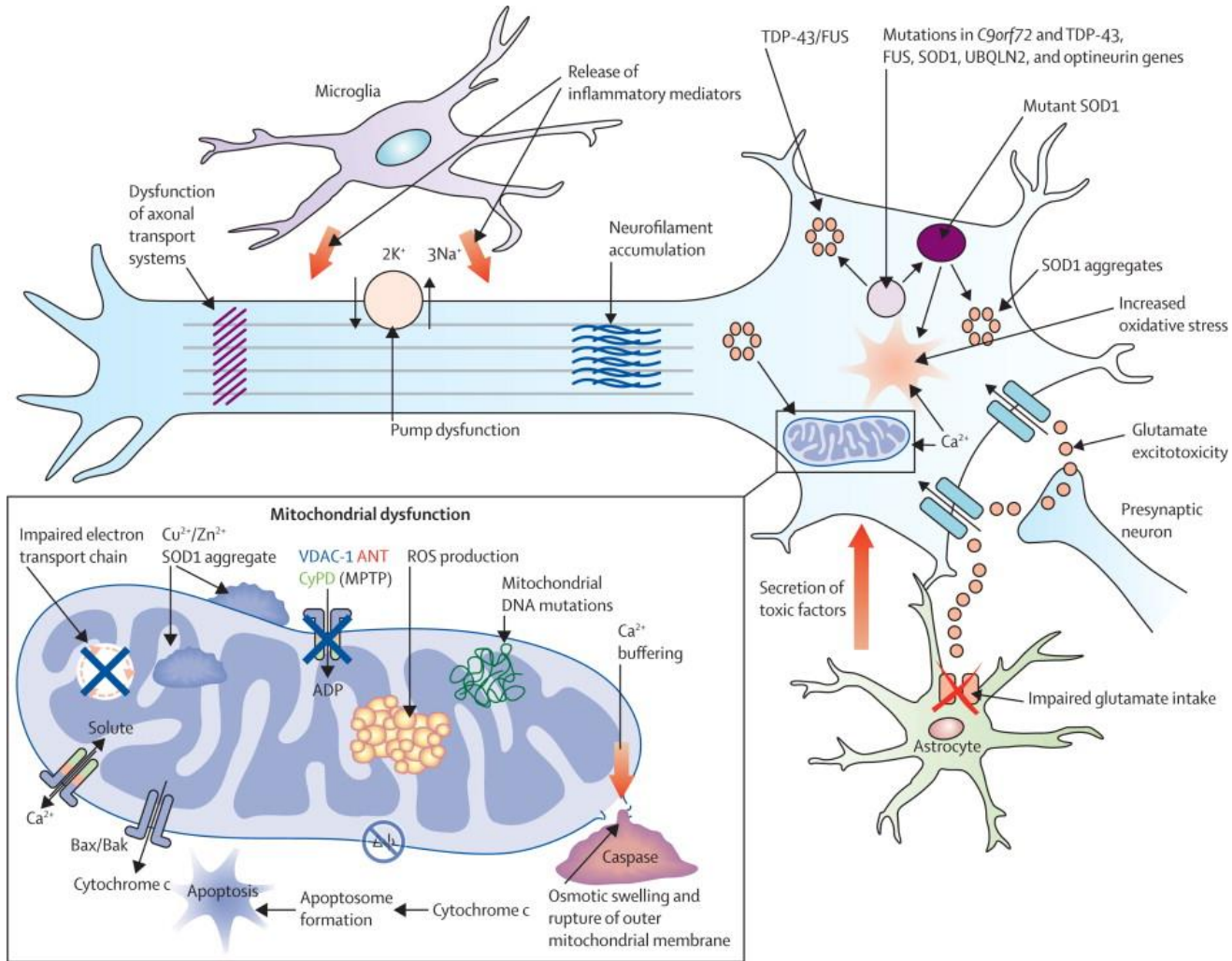
- (Epi)genetic risk
- Environmental, lifestyle risk
- Imaging
- Biomarkers
- Translational neuroscience



Data-driven categories



Oorzaken van ALS



Project TryMe: **personalized medicine** (o.a. op basis van genetische afwijkingen)

6 problemen

Genetische afwijkingen

*SOD1, ALSin, TARDBP,
FUS, ANG, VCP,
hnRNPA1, hnRNPA2b1,
OPTN, ATXN2, UBQLN2,
CHCHD10, TIA1,
C9orf72, NEK1, C21orf2,
NIPA1, UNC13a, MOBP,
PFN1, Tuba4a, TBK1,
DCTN1, etc.*

Omgevingsfactoren

Roken, trauma capitis,
diesel expositie, etc.



**TDP-43
ophoping**



Verspreiding
Celdood
Mitochondriële
dysfunctie
Inflammatie
Excitotoxiciteit

Primair

Secundair



Fases van geneesmiddelenonderzoek

- Preklinische studies: Cellen en proefdieren.
- Fase 1: 1^e toediening bij mensen, veiligheid & farmacologisch.
- Fase 2: Exploratief therapeutisch, kleine groep, veiligheid & werking.
- Fase 3: Werking.

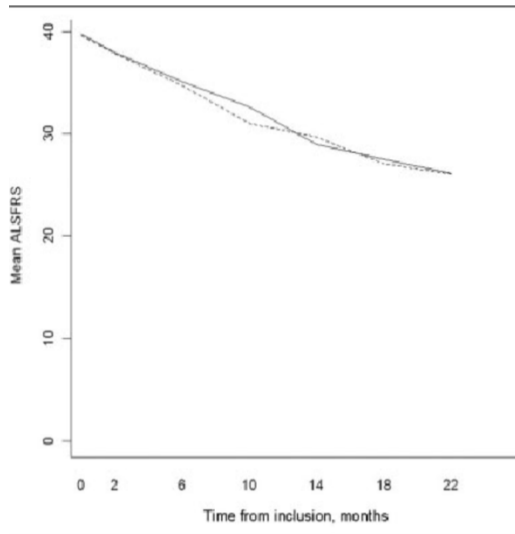
Uitkomstmaten voor trials

- Overleving
- Spierkracht
- Ademhalingsfunctie
- ALSFRS-R vragenlijst naar functioneren
- Kwaliteit van leven
- Tijd tot interventie (beademing, PEG)

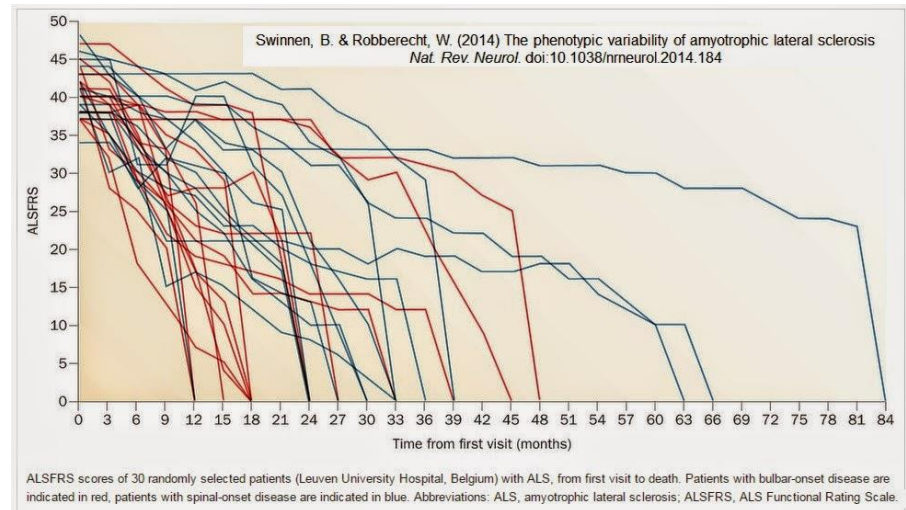
ALSFRS-R

- Vragenlijst over beperkingen in dagelijks leven
- 0 - 48 punten

groepsniveau



Individueel



Edaravone / Radicava



- Onderzoek uit Japan, free-radical scavenger – oxidatieve stress
- Behandeling via infuus, elke dag gedurende 2 weken, elke 2 weken herhalen
- Meerdere trials waarin geen positief effect werd gezien.
- Post-hoc analyse, misschien subgroep wel baat bij middel?
- Nieuwe trial met alleen subgroep van patienten.

Subgroep (6% van alle patienten):

- Vitale capaciteit >80%
- Definite of probable ALS
- <2 jaar klachten
- Achteruitgang van 1-4 points op ALSFRS-R in periode van 12-weeken voor behandeling.

Standpunt ENCALS t.a.v. Radicava

- Klein effect bij kleine groep, starten binnen bepaalde periode
- Alleen onderzocht bij Aziatische ALS patiënten
- Effect na 6 maanden (eis van EMA om minimaal 1 jr. te volgen)
- Intensief (elke 2 weken, 2 weken aan infuus)
- Duur en wordt niet vergoed op dit moment

Nieuwe trial, uitnodiging aan Mitsubishi Tanabe Pharma

<https://www.encals.eu/encals-statement-edaravone/>

Masitinib



- Tyrosine kinase inhibitor masitinib - microglia
- Geregistreerd als behandeling voor mestcel tumoren bij honden
- Pil – AB science
- Resultaten zijn nog niet gepubliceerd – wel persbericht & presentatie gegeven
- Niet goed gekeurd door EMA of FDA
- Veiligheidsprofiel??? Reden voor landen om trial niet toe te staan

Penicilline en hydrocortison bij ALS

Nav off-label toepassing elders is een trial opgezet. Lees de laatste update op:

www.als-centrum.nl/kennisplatform/penicilline-g-en-hydrocortison-bij-als/

Geneesmiddelenonderzoek bij ALS

- Gericht op primaire oorzaak – specifieke patiëntengroepen (DNA)
Groot effect voor kleine groep
- Gericht op secundair proces – alle patiënten
Kleiner effect voor iedereen
Voorbeelden: riluzole, thuisbeademing, multidisciplinaire zorg

- **Toekomst – combinaties van gerichte en algemene behandelingen**



- **Project TryMe: personalized medicine** (o.a. op basis van genetische afwijkingen) voor een zo groot mogelijk remmend effect voor elke groep patiënten



Project TryMe = Meer en betere trials

- Van 5% van de patiënten naar >25% in een trial
- Betere uitkomstmaten (EMG, MRI, bloed, CSF)
- Inclusiecriteria
- Betere ontwerpen
- Slimmere analyses
- Trials, trials, trials

Wat willen we bereiken?

- Een effectieve behandeling voor mensen met ALS.

Hoe?

- Meer goede trials met Europees netwerk van trial centra www.tricals.org



Hoe meer mensen met ALS, PLS en PSMA zich registreren hoe sneller en beter geneesmiddelenstudies kunnen worden opgezet.

TRICALS

Trials consortium to cure ALS

Vragen?



project
Try Me

Make it happen.

De volgende fase in
de zoektocht naar een
behandeling van ALS.

Project TryMe
Groundbreaking
ALS trials

projecttryme.com

The advertisement features a close-up photograph of a person's face, looking slightly to the side. The 'Project TryMe' logo is positioned in the upper right corner of the image. The main headline 'Make it happen.' is centered in large white text. Below it, a smaller line of text describes the project as the next phase in the search for ALS treatment. At the bottom left of the image, the project name and website are listed.