

Multi-centrum, open-label, gerandomiseerde studie voor het vaststellen van de diagnostische waarde van Amyloid PET in patiënten met subjectieve klachten, milde cognitieve achteruitgang of dementie met de ziekte van Alzheimer in de differentiaal diagnose (Diagnostische en Patiënt Management Studie AMYPAD)

Gepubliceerd: 20-03-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Deze studie (AMYPAD Diagnostische en Patiënt Management Studie) zal in een real-life klinische omgeving bepalen voor wie een diagnostische amyloïd PET scan geschikt zou zijn, wanneer het beste moment voor de scan is en hoe deze de resultaten omtrent...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Encefalopathieën
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON50470

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AMYPAD Diagnostische en Patiënt Management Studie

Aandoening

- Encefalopathieën

- Dementie en amnestische stoornissen

Synoniemen aandoening

Amyloïdose, dementie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: University of Geneva

Overige ondersteuning: Innovative Medicines Initiative 2 Joint undertaking under grant agreement No 115952. This Joint Undertaking receives support from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme and EFPIA. ,GE Healthcare Ltd ,Janssen-Cilag,Piramal Imaging Ltd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: amyloïd, diagnostisch proces, PET, ziekte van alzheimer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is het verschil in de proportie van patiënten met een etiologische diagnostische zekerheid van 90% of meer, gemeten 12 weken na het baseline bezoek, tussen de vroege amyloïd PET arm en late amyloïd PET arm.

Diagnostische zekerheid zal gemeten worden middels de 'visual analogue scale' (VAS), welke een range heeft van 0% (geen zekerheid) tot 100% (volledige zekerheid).

Secundaire uitkomstmaten

De visites en meetmomenten zijn als volgt gedefinieerd: T0 = baseline, T1 = 12 weken na T0, T2 = 6 maanden (± 14 dagen) na T0, T3 = 13 maanden (± 4 weken) na T0, T4 = *28 dagen na de tweede scan, welke 12-18 maanden na T0 zal plaats vinden (alle visites en meetmomenten zijn relatief aan de baseline).

Diagnose en zekerheid:

- het verschil tussen de vroege amyloïd PET arm en late amyloïd PET arm over de tijd voor het bereiken van een zeer hoge zekerheid (*90%) in etiologische diagnose van de patiënt.
- veranderingen in de etiologische diagnose en diagnostische zekerheid over tijd tussen baseline visite (T0) en T1 in elke studie arm.
- veranderingen in de etiologische diagnose gesteld door de behandelend arts op T3 vs T2 vs T1 in elke arm.
- veranderingen in de diagnostische zekerheid zoals aangegeven door de behandelend arts op T3 vs T2 vs T1 in de vroege arm vs. de late arm.
- de waarschijnlijkheid dat de cognitieve klachten van de patiënt het gevolg zijn van de zVA op T3 vs T2 vs T1 vs T0 in de vroege arm vs. de late arm.
- veranderingen in kalender tijd voor de positionering van de amyloïd PET beeldvorming in het diagnostisch proces van patiënten in de vrije keuze arm.

Patiënt management:

- het verschil tussen de studiearmen (vroege, late of vrije keus) in het aantal patiënten die gerandomiseerd zijn in een disease-modifying drug (DMD) or andere klinische trials op T2.
- het verschil tussen de vroege en late amyloïd PET arm in het aantal patiënten die veranderingen in hun managementplan hebben op T1 vs. T2 vs. T3.

Gezondheidseconomie:

- het effect op patiënt-gerelateerde uitkomstmaten (cognitie, angst, depressie,

coping, kwaliteit van leven) op T3 vs. T2 vs. T0 in elke arm.

- het verschil in de kosten van het diagnostisch proces om zeer hoge etiologische diagnostische zekerheid (*90%) te behalen, tussen de vroege arm vs. de late arm.
- het verschil in gebruik van medische middelen en programma's tussen de vroege arm en de late arm.
- de hoeveelheid patiënten die zich hebben teruggetrokken uit de studie.

Resultaten beeldvorming:

- beschrijvende analyse van de resultaten omtrent de lokale visuele beoordeling.
- gemiddelde waarden van kwantitatieve metingen (samengestelde corticale SUVR waarden en omgezet naar Centiloid schaal) over amyloïd PET tracers en per subgroep.
- de samengestelde corticale kwantitatieve waarden (SUVR en SUVR omgezet naar Centiloid schaal) vs. visuele beoordeling.
- het verschil in regionale kwantitatieve uptake tussen diagnostische groepen voor elke amyloïd PET tracer.

Voor participanten in de vroege amyloïd PET scan arm die een tweede scan hebben gehad:

- de verschuiving van amyloïd positief naar negatief en vice versa.
- het verschil in amyloïd belasting, zoals aangegeven door kwantitatieve maten, tussen de eerste en de tweede amyloïd PET scan.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Alzheimer (zvA) is de meest voorkomende oorzaak van cognitieve achteruitgang en dementie. De pathologische hoofdkenmerken zijn de aanwezigheid van extracellulaire ophopingen van beta-amyloïd eiwitten, intra-neuronale neurofibrillaire tangles en neurodegeneratie. Ondanks klinische meting, wordt de zvA vaak niet herkend, met name in het vroege stadium van de ziekte of wanneer er sprake is van gemengde pathologie. Daarbij is het stellen van een diagnose op basis van alleen klinische criteria uitdagend; geschat wordt dat tot 50% van de diagnoses in patiënten met objectieve cognitieve stoornissen incorrect zijn. Studies hebben laten zien dat dit zelfs geldt voor vergevorderde patiënten, aangezien vergelijking met een neuro-pathologische gouden standaard aantoonde dat 1/3 van de diagnoses incorrect waren. Desondanks wordt de ophoping van beta-amyloïd gezien als een noodzakelijke stap in proces van de zvA. Hierom, wordt de visualisatie van beta-amyloïd in vivo in het brein gezien als een methode om vroege diagnose van zvA te verbeteren. Na erkenning van de methode, kan deze beeldvorming mogelijk ook van belang zijn in de pre-symptomatische fase van de ziekte en ingezet worden voor preventie. Dus, het in kaart brengen van de waarde van amyloïd PET beeldvorming is een unieke kans om het diagnostisch proces en de management van patiënten met mogelijk de zvA te verbeteren. Daarbij moet de waarde, timing en de geschiktheid van amyloïd PET beeldvorming in de klinische praktijk vastgesteld worden, zodat de implementatie kosten-effectief zal zijn in het diagnostisch proces van cognitieve achteruitgang en dementie.

Doel van het onderzoek

Deze studie (AMYPAD Diagnostische en Patiënt Management Studie) zal in een real-life klinische omgeving bepalen voor wie een diagnostische amyloïd PET scan geschikt zou zijn, wanneer het beste moment voor de scan is en hoe deze de resultaten omtrent diagnostische zekerheid, management van de patiënten, beslissingbomen en de kosten-effectiviteit van dementie-zorg beïnvloed.

Om de negatieve voorspellende waarde (excluderen Alzheimer pathologie) en positief voorspellende waarde (toename risico zvA) van amyloïd PET vast te kunnen stellen, worden drie patiëntengroepen geïnccludeerd, die uit eigen beweging met cognitieve klachten naar een geheugenkliniek zijn gegaan. Namelijk, patiënten met subjectieve cognitieve klachten (SCD-plus), milde cognitieve achteruitgang (MCI) en dementie met zvA in de dd. Uiteindelijk zal de AMYPAD-DPMS studie een diagnostisch algoritme aanleveren dat de kosten-effectieve implementatie van amyloïd PET beeldvorming ondersteund in de klinische praktijk. Daarenboven zullen we de waarde van amyloïd PET vaststellen voorbij het diagnostisch proces door te kijken naar de impact op

patiënt management en de gezondheidszorg. Dit zal gebeuren voor zowel de huidige focus van symptoom behandeling en in de context van de mogelijke toekomstige disease-modifying therapieën met als focus het verminderen van beta-amyloïd in het brein.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 4, multi-center, open-label studie naar amyloïd PET beeldvorming in patiënten met SCD-plus, of MCI, of dementie met zVA in de dd.

Het baseline bezoek moet plaatsvinden binnen 14 dagen na het screening bezoek, deze twee bezoeken kunnen ook gecombineerd worden. Tijdens het baseline bezoek zal de syndroom diagnose, de diagnostische zekerheid en de waarschijnlijkheid dat de patiënt's symptomen het gevolg zijn van de zVA genoteerd worden. De onderzoeker en de behandelend arts kunnen dezelfde persoon zijn.

Participanten zullen gestratificeerd worden op basis van hun syndroom diagnose (SCD-plus, MCI of dementie) en vervolgens random toegewezen worden (1:1:1) aan één van de drie studiemarmen.

- Vroege Amyloïd PET scan arm: participanten zullen een amyloïd PET scan krijgen binnen 4 weken na het baseline bezoek. De PET scan moet uitgevoerd zijn voor enige andere diagnostische metingen. De resultaten van de scan moeten zo spoedig mogelijk gecommuniceerd worden met de behandelend arts en voordat hij/zij andere diagnostische metingen ontvangt. Vroege amyloïd PET arm participanten kunnen een tweede PET scan 12-18 maanden na de eerste scan ondergaan. Amyloïd belasting zal gedefinieerd worden op basis van visuele beoordeling en kwantificatie. De resultaten van de tweede PET scan zullen gecommuniceerd worden aan de behandelend arts.

- Late amyloïd PET scan arm: participanten zullen 8 maanden (± 8 weken) na het baseline bezoek een amyloïd PET scan krijgen.

- Vrije keus arm: de behandelend arts bepaalt of de participant een amyloïd PET scan zal krijgen. Dit kan plaats vinden tussen het baseline bezoek en 12 maanden hierna. De reden van uitvoeren van de PET scan wordt gedocumenteerd.

De visites en meetmomenten zijn als volgt gedefinieerd: T0 = baseline, T1 = 12 weken na T0, T2 = 6 maanden (± 14 dagen) na T0, T3 = 13 maanden (± 4 weken) na T0, T4 = *28 dagen na de tweede scan, welke 12-18 maanden na T0 zal plaats vinden (alle visites en meetmomenten zijn relatief aan de baseline).

T3 en T4 zijn optionele meetmomenten (wanneer van toepassing).

Inschatting van belasting en risico

Risico's geassocieerd met participatie aan de studie:

- bloedstelling aan radioactiviteit
- idiosyncratische reactie op de tracer
- plaatsing van intraveneuze katheter

- ongemak tijdens de PET scan
- toevalsbevindingen
- mogelijke confronterende vragenlijsten aangaande gevoelens van angst en depressie.
- mogelijke communicatie van amyloïd PET status welk kan resulteren in toename van angst en stress.

Contactpersonen

Publiek

University of Geneva

Rue Michel-Servet 1
Genève 1206
CH

Wetenschappelijk

University of Geneva

Rue Michel-Servet 1
Genève 1206
CH

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)

- * De patiënt kan van elk geslacht, ras en etniciteit zijn
- * SCD-Plus patiënten moeten tussen de 60 en 85 jaar oud zijn
- * Patiënten met MCI of dementie moeten tussen de 50 en 85 jaar oud zijn
- * De patiënt moet cognitieve klacht hebben (aangegeven door de patiënt of mantelzorger) dat volgens de behandelend arts mogelijk wordt veroorzaakt door de ziekte van Alzheimer. , o De patiënt een diagnostische work-up volgen voor de cognitieve klacht
- o De behandelend arts vindt dat het weten van de amyloïd status de diagnostische zekerheid kan verhogen en de diagnose en behandeling kan veranderen.
- o Amyloïd status van de patient mag niet bekend zijn voor randomisatie , * De patiënt moet voldoen aan de diagnostische criteria voor:
 - o SCD-Plus of
 - o MCI of
 - o Dementie met de ziekte van Alzheimer in de differentiaal diagnose, * De patiënt heeft een dementie bloed work-up gehad of zal er een krijgen voor de PET scan
- * De patiënt heeft een MRI en/of CT scan ondergaan voor de PET scan
- * De patiënt kan aan alle klinische visites zoals beschreven in het protocol deelnemen
- * De patiënt kan een 20-minuten amyloïd PET scan tolereren
- * De patiënt moet de toestemmingsverklaring ondertekenen voor deelname aan de studie. Een tweede toestemmingsverklaring moet ondertekend worden in het geval dat de patiënt gerandomiseerd wordt in de vroege amyloïd PET arm.
- * Wanneer er sprake is van dementie bij de patiënt, moet er een studiegenoot aanwezig zijn tijdens de gehele studieperiode.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten moeten worden uitgesloten wanneer er wordt voldaan aan één of meerdere van onderstaande criteria:

- * De patiënt heeft een andere bevestigde conditie dat de cognitieve klachten waaronder maar niet gelimiteerd tot psychiatrische stoornissen (schizofrenie, stemming stoornis, bipolaire aandoening en persoonlijkheids stoornis; neuro inflammatie, neuro infectie, of neurodegeneratieve ziekte, multiple sclerose, genetische afwijkingen, HIV, hersenschade, restverschijnselen van neurochirurgie; delier). Patiënten met lange bekende en stabiele psychiatrische of andere hersen aandoening die de cognitieve klachten niet volledig verklaren, kunnen wel geïnccludeerd worden in de studie.
- * De patiënt komt voor andere redenen dan diagnostiek
- * De patiënt heeft een eerdere amyloïd PET scan en/of andere AD biomarker

(FDG-PET en/of CSF) work-up gehad voor het screeningsbezoek. In sommige centra worden deze testen wel uitgevoerd, wanneer de resultaten onbekend zijn, kunnen deze patiënten wel geïnccludeerd worden in de studie.

- * De patiënt heeft een levensbedreigende of onstabiele medische ziekte of psychiatrische aandoening dan kan lijden tot problemen in het volgen van het protocol

- * De patiënt krijgt momenteel een investigational medicinal product, of heeft tot 30 dagen voor het screeningsbezoek deelgenomen aan een klinische trial met een investigational medicinal product, of de patiënt heeft een radio farmaceut ontvangen die binnen 10 radio actieve half waardes valt van de toediening van de radiotracer in de studie

- * De patiënt is een vrouw die zwanger is, zwanger wil worden, of lacterend is. Zwangerschaps status van een mogelijke vruchtbare vrouw zal vastgesteld worden voor dat de PET scan wordt uitgevoerd. Een vrouw wordt als mogelijk vruchtbaar gezien op basis van de WOCBP richtlijnen (www.hma.eu/ctfg.html, Recommendations related to contraception and pregnancy testing in clinical trials, September 2014).

- * De patiënt is een werkenemer in het ziekenhuis, direct betrokken bij de studie, of een familielid van studiepersoneel (bijv. partner, kind, broer/zus, biologische of wettelijke gemachtigde)

- * De patiënt heeft een tegenindicatie voor het gebruik van de tracer. Echter de Sponsor mag beslissen de patiënt wel te includeren wanneer de baten de risico's afwegen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Organisatorisch/zorgonderzoek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	03-07-2018
Aantal proefpersonen:	112
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Optina Diagnostische Metabolische Hyperspectrale Retinale Camera (MHRC)
Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Neuraceq
Generieke naam:	Florbetaben [18F]
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vizamyl
Generieke naam:	Flutemetamol [18F]

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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
EudraCT	EUCTR2017-002527-21-NL
CCMO	NL64423.029.17