

Fase III, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerd onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van intraveneuze infusie van Ularitide (urodilatine) bij patiënten die lijden aan acuut gedecompenseerd hartfalen [TRUE-AHF]

Gepubliceerd: 21-09-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Dit onderzoek is bedoeld om 1 dosis (15 ng/kg/minuut) Ularitide te vergelijken met een placebo-substantie, om te bekijken of Ularitide veilig en effectief is bij de behandeling van acuut gedecompenseerd hartfalen.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Falen van de hartfunctie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41438

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Cardioventis TRUE-AHF ULA01

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

plotselinge verergering van bestaand hartfalen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Cardiorentis

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: - Accuut Gedecompenseerd Hartfalen, - Intraveneuze infusie van Ularitide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair werkzaamheidseindpunt 1:

Verbetering van een hiërarchisch klinisch samengesteld eindpunt dat bestaat uit elementen die verband houden met: globale beoordeling van de patiënt m.b.v. een 7-puntsschaal van symptoomverbetering, gebrek aan verbetering, of verslechtering; aanhoudend of verslechterend hartfalen (HF) dat vraagt om interventie (instelling of intensivering van IV-therapie, circulatoire of ventilatoire mechanische ondersteuning, chirurgische interventie, ultrafiltratie, hemofiltratie of dialyse); en mortaliteit (alle oorzaken).

Beoordeling van het klinische samengestelde eindpunt zal 6 uur, 24 uur en 48 uur na het begin van de IV-infusie van ularitide plaatsvinden.

De toestand van patiënten zal worden geclassificeerd als *verbeterd* als deze matig of duidelijk is verbeterd op alle 3 tijdstippen (na 6 uur, 24 uur en 48 uur) en als deze niet voldoet aan de criteria voor *verslechterd* tijdens de eerste 48 uur na het begin van de infusie van onderzoeksgeneesmiddel. De toestand van patiënten zal worden geclassificeerd als *verslechterd* als ze (tijdens de 48 uur) overlijden; hun HF verslechtert en een vooraf

gespecificeerde interventie nodig is op enig moment tijdens de eerste 48 uur; of als hun globale beoordeling op één of meer van de 3 tijdstippen (na 6 uur, 24 uur of 48 uur) matig of duidelijk is verslechterd.

Co-primair werkzaamheidseindpunt 2 evalueert het uitblijven van cardiovasculaire mortaliteit vanaf randomisatie tot het einde van de studie.

Primaire veiligheidseindpunten:

Mortaliteit (alle oorzaken) en heropname in het ziekenhuis om cardiovasculaire redenen 30 dagen na het begin van de infusie van onderzoeksgeneesmiddel.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Lengte van het verblijf van de index hospitalisatie in uren na het begin van de studie drug infusie tot 30 dagen.
- Lengte van het verblijf op de intensive care (intensive care unit [IC] of intensive care unit [CCU]) tijdens de eerste 120 uur na de start van de studie toediening van het geneesmiddel.
- Aantal gebeurtenissen van aanhoudende of verergerende HF vereisen een interventie vanaf het begin van de studie geneesmiddelinfuus tot 120 uur.
- Deel van de patiënten met aanhoudende of verergerende HF en vereisen een interventie vanaf het begin van de studie drug infusie tot 120 uur.
- Vermindering van rehospitalisatie voor hartfalen binnen 30 dagen na de eerste ontslag uit het ziekenhuis.
- Veranderingen in N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-pro BNP) na 48 uur behandeling in vergelijking met baseline.

- Tijdig afronden dat de laatste dosis van IV medicijnen die kunnen worden gebruikt voor de behandeling van HF (bijvoorbeeld diuretica, vasodilatoren, of positief inotrope middelen) voor de eerste 120 uur na de start van de infusie van het geneesmiddel.
- Verandering in serumcreatinine van baseline tot 72 uur.
- Gecombineerde mortaliteit (alle oorzaken) en heropname in het ziekenhuis om cardiovasculaire redenen op dag 180 na het begin van de infusie van onderzoeksgeneesmiddel, inclusief patiënten die op dag 30 nog opgenomen zijn in het ziekenhuis.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het betreft een prospectief, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, dubbelblind, multinationalaal, multi-center, fase-III-onderzoek naar het effect van een continue intraveneuze (IV) ularitide-infusie op de klinische status van patiënten (mannen en vrouwen tussen 18 en 85 jaar oud) met ADHF. Ularitide is een experimenteel onderzoeksgeneesmiddel dat nog in geen enkel land is goedgekeurd door de regelgevende instanties. Het is een chemisch gesynthetiseerde vorm van urodilatine, een menselijk natriuretisch peptide dat wordt geproduceerd in de nieren en voornamelijk wordt aangetroffen in urine en in zeer lage concentraties in bloedplasma.

Doel van het onderzoek

Dit onderzoek is bedoeld om 1 dosis (15 ng/kg/minuut) Ularitide te vergelijken met een placebo-substantie, om te bekijken of Ularitide veilig en effectief is bij de behandeling van acuut gedecompenseerd hartfalen.

Onderzoeksopzet

Patiënten met ADHF die aan alle inclusiecriteria en aan geen van de exclusiecriteria voldoen zullen op 1:1-basis via randomisatie continue

IV-infusie van ularitide 15 ng/kg LG/min of een overeenkomstige placebo gedurende 48 uur krijgen toegewezen. Daarnaast kunnen patiënten (indien klinisch aangewezen) alle passende therapie krijgen, die kan bestaan uit vasodilaterende, inotrope en diuretische ondersteuning. Het gebruik van nesiritide, levosimendan, milrinon of een andere fosfodiësteraseremmer is echter tijdens de eerste 72 uur na de start van de infusie niet toegestaan. Alle tijdstippen hebben betrekking op het begin van de infusie van onderzoeksgeneesmiddel op het tijdstip 0 uur* (t0). Werkzaamheidseindpunten zullen 6 uur, 24 uur en 48 uur na het begin van de infusie worden beoordeeld. Veiligheidsparameters zullen tijdens ziekenhuisopname worden beoordeeld en ongewenste voorvallen (AE*s) en ernstige ongewenste voorvallen (SAE*s) zullen tot 30 dagen na het begin van de therapie worden geëvalueerd. Alle patiënten zullen via telefonische follow-up op dag 60, dag 90, dag 180 en elke 90 dagen na het begin van de onderzoeksbehandeling tot het eind van het onderzoek worden gecontroleerd op het optreden van heropname in het ziekenhuis om cardiovasculaire redenen en op mortaliteit (alle oorzaken).

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Ularitide voor injectie. Ularitide, een natriuretisch peptide, wordt gelyofiliseerd met mannitol (2,5 mg ularitide met 20 mg mannitol) in gelabelde ampullen van 10 ml. - Overeenkomstige placebo, d.w.z. 20 mg mannitol in ampullen die identiek zijn aan de ampullen met ularitide om de blindering te handhaven. - Daarnaast kunnen patiënten (indien klinisch aangewezen) alle passende therapie krijgen, die kan bestaan uit vasodilaterende, inotrope en diuretische ondersteuning. Het gebruik van nesiritide, levosimendan, milrinon of een andere fosfodiësteraseremmer is echter tijdens de eerste 72 uur na het begin van de infusie niet toegestaan. - Zwangerschapstest tijdens screeningsbezoek bij vrouwen die een kind kunnen krijgen - Er zullen standaard beoordelingen plaatsvinden als lichamelijk onderzoek, controle van vitale functies (bloeddruk, hartfrequentie, lichaamstemperatuur), elektrocardiogrammen (registraties van de elektrische activiteit van het hart), een röntgenopname van de borstkas, en afname van bloedmonsters voor standaard laboratoriumtests. - Tijdens dit onderzoek zal ongeveer 120 ml bloed worden afgenomen. Er zal informatie als ras, geslacht, lengte, gewicht, medische voorgeschiedenis en medicatie van de proefpersonen worden verzameld. - Proefpersonen kunnen toestemming geven voor afname van een bloedmonster om biomarker-stoffen in hun bloed te onderzoeken. Dit is optioneel en proefpersonen kunnen ook aan de rest van het onderzoek deelnemen als zij geen bloedmonster voor biomarker-onderzoek willen laten nemen. -Onderzoeksbeoordelingen zullen plaatsvinden op de tijdstippen 0 uur, 6 uur, 24 uur, 48 uur, 60 uur, 72 uur, 120 uur en op dag 30 na het begin van de onderzoeksbehandeling. Er zijn meerdere telefoongesprekken voor follow up gepland (op dag 60, dag 90, dag 180 en elke 90 dagen na het begin van de onderzoeksbehandeling tot het eind van het onderzoek).

Inschatting van belasting en risico

Voordeel:

De onderzoeken en controle van de studie kunnen aanvullende informatie

opleveren waardoor de zorg voor de proefpersonen kan verbeteren. Bij twee eerdere klinische onderzoeken zorgde Ularitide voor een significante vermindering van een aantal klinische effecten van ADHF (significante verminderde PCWP; significante verbetering van dyspneu; een dosisafhankelijke stijging van de gemiddelde plasmaconcentratie cGMP).

Belasting en risico's:

Wanneer een katheter in een ader wordt aangebracht, bestaat het risico op blauwe plekken, ongemak, bloedingen en infectie. Naaldprikken in een ader voor bloedafnames kunnen bloedingen, blauwe plekken, ongemak, infecties en/of pijn op de prikplaats veroorzaken; de proefpersoon kan een licht gevoel in het hoofd krijgen of duizelig worden. Intraveneuze infusies kunnen leiden tot weglekken van vloeistof naar de omliggende weefsels en vorming van bloedstolsels. Tijdens een ecg kan huidirritatie optreden door de elektroden of de gel die wordt gebruikt. Tijdens een röntgenopname van de borstkas wordt de patiënt blootgesteld aan een kleine hoeveelheid straling.

Behandeling met Ularitide kan leiden tot het optreden van ongewenste symptomen (*bijwerkingen*) als hypotensie (lage bloeddruk), verwardheid, rusteloosheid, dyspneu, duizeligheid, toegenomen zweten, zwakte, hoofdpijn en een verhoogde of verlaagde hartslag, misselijkheid, verlies van het bewustzijn, en een bleke huid.

Contactpersonen

Publiek

Cardiorentis

Cardiorentis, Steinhauserstr. 74
Zug CH-6301
CH

Wetenschappelijk

Cardiorentis

Cardiorentis, Steinhauserstr. 74
Zug CH-6301
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)

- 1) Mannen en vrouwen van 18-85 jaar oud.
- 2) Ongeplande ziekenhuisopname of bezoek aan afdeling Spoedeisende Hulp vanwege ADHF. Acut HF is gedefinieerd als omvattende al het volgende:
 - a) Dyspneu in rust in achteroverleunende zittende houding (30 tot 45 graden), waarbij de dyspneu in de voorafgaande week is verergerd.
 - b) Radiologische aanwijzingen voor HF op een röntgenopname van de borstkas (indien een geschikte borst gecomputeriseerde tomografie scan wordt uitgevoerd, de röntgendetector is niet verplicht).
 - c) Brain natriuretisch peptide (BNP) >500 pg/ml of NT-pro BNP >2000 pg/ml.
- 3) In staat om met de infusie van het onderzoeksgeneesmiddel te beginnen binnen 12 uur na eerste klinische beoordeling door een arts op de afdeling Spoedeisende Hulp/in het ziekenhuis.
- 4) In staat om op betrouwbare wijze zelf symptomen te beoordelen.
- 5) Systolische bloeddruk (SBD) ≥ 116 mmHg and ≤ 180 mmHg. .
- 6) Aanhoudende dyspneu in rust ondanks standaard achtergrondtherapie voor ADHF (zoals bepaald door de onderzoeker) die IV furosemide (of gelijkwaardig diureticum) in een dosis van ≥ 40 mg (of gelijkwaardig) moet omvatten, op enig moment na start van nooddiensten (ambulance, afdeling Spoedeisende Hulp of ziekenhuis). Op het moment van randomisatie moet de patiënt nog steeds symptomatisch zijn. Daarnaast mag de patiënt voorafgaand aan randomisatie gedurende ten minste 2 uur geen IV-bolus of medicatie om HF te behandelen van een diureticum toegediend hebben gekregen en mag voorafgaand aan randomisatie gedurende ten minste 2 uur de infusiesnelheid van lopende IV-infusies niet zijn verhoogd of verlaagd.
- 7) In staat om het doel en de risico's van het onderzoek te begrijpen en toestemmingsformulier te ondertekenen en dateren en toestemming te geven voor het gebruik van beschermde gezondheidsinformatie (overeenkomstig nationale en plaatselijke privacyvoorschriften).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Bekende actieve myocarditis, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie, congenitale hartziekte, restrictieve cardiomyopathie, constrictieve pericarditis, ongecorrigeerde klinisch relevante primaire klepaandoeningen.
- 2) Behandeling met dobutamine in een dosis van $>5 \mu\text{g/kg/min}$ of gebruik van geneesmiddelen ter ondersteuning van de bloeddruk op het moment van randomisatie.
- 3) Behandeling met levosimendan, milrinon, of een andere fosfodiësteraseremmer in de 7 dagen voorafgaand aan randomisatie.
- 4) Behandeling met nesiritide in de 30 dagen voorafgaand aan randomisatie.
- 5) Creatinine klaring $<25 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (gemeten met behulp van de MDRD formule) op het moment van screening.
- 6) Geplande coronaire revascularisatieprocedure (percutane coronaire interventie of coronaire bypass-operatie) in de 5 dagen voorafgaand aan randomisatie.
- 7) Klinische diagnose van acuut coronair syndroom dat voldoet aan 2 van de volgende 3 criteria:
 - a) Langdurige pijn in de borstkas in rust, of een versneld patroon van angina;
 - b) ECG-veranderingen die wijzen op ischemie of myocardletsel, gedefinieerd als: een nieuwe ST-elevatie op het J-punt van twee anatomisch aangrenzende afleidingen met als afkappunten: $\geq 0,2 \text{ mV}$ bij mannen ≥ 40 jaar ($> 0,25 \text{ mV}$ bij mannen < 40 jaar) of $\geq 0,15 \text{ mV}$ bij vrouwen in afleiding V2-V3 en/of $\geq 0,1 \text{ mV}$ in andere afleidingen; of ST-depressie en T-golfveranderingen. Nieuwe horizontale of neerwaartse ST-depressie $\geq 0,05 \text{ mV}$ in twee aangrenzende afleidingen; en/of nieuwe T-inversie $\geq 0,3 \text{ mV}$ in twee aangrenzende afleidingen;
 - c) Serumtroponine >3 keer bovengrens van normaal.
- 8) Klinisch vermoeden van acute mechanische oorzaak van ADHF (bijv. papillaire spierscheuring). De diagnose hoeft niet te worden bevestigd via beeldvorming of hartkatheterisatie.
- 9) Anemie (hemoglobine $<9 \text{ g/dl}$ of hematocriet $<25\%$).
- 10) Bekende vasculitis, actieve infectieve endocarditis, of vermoede infecties waaronder pneumonie, acute hepatitis, systemisch inflammatoir responsyndroom, of sepsis.
- 11) Lichaamstemperatuur $\geq 38^\circ\text{C}$ vlak voor randomisatie.
- 12) Acute of chronische respiratoire aandoening (bijv. ernstige chronische obstructieve longziekte) of primaire pulmonale hypertensie die voldoende is om dyspneu in rust te veroorzaken, wat het vermogen om dyspneu-beoordelingen of hemodynamische metingen te interpreteren kan beperken.
- 13) Terminale ziekte anders dan congestief hartfalen met een verwachte overlevingsduur van <180 dagen.
- 14) Eerdere blootstelling aan ularitide.
- 15) Bekende allergie voor natriuretische peptides.
- 16) Deelname aan een klinisch onderzoek met een experimenteel geneesmiddel in de 30 dagen voorafgaand aan randomisatie.
- 17) Huidig drugsgebruik of chronisch alcoholisme dat voldoende is om deelname en naleving van het onderzoeksprotocol te belemmeren.
- 18) Vrouwen die borstvoeding geven.

- 19) Vrouwen die een kind kunnen krijgen (dat wil zeggen vrouwen in de pre-menopauzale fase) zonder documentatie van een negatieve zwangerschapstest met urine/bloed binnen 12 uur voorafgaand aan randomisatie.
- 20) Een aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, de patiënt ongeschikt maakt voor onderzoeksdeelname.
- 21) Wettelijke wilsonbekwaamheid of beperkte wettelijke wilsbekwaamheid.
- 22) Patienten die mechanische ondersteuning nodig hebben van de bloedsomloop.
- 23) Patienten met een ernstig verminderde leverfunctie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-05-2013
Aantal proefpersonen:	64
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ularitide
Generieke naam:	urodilatin (chemical name)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	01-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC St Elisabeth Ziekenhuis (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC St Elisabeth Ziekenhuis (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC St Elisabeth Ziekenhuis (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2010-024249-59-NL

NCT01661634

NL41635.008.12