

Een multicenter onderzoek naar de veiligheid en verdraagbaarheid van open-label LCZ696 bij patiënten uit het PARADIGM-HF onderzoek met chronisch hartfalen en een lage ejectiefractie

Gepubliceerd: 04-11-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het blijven evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van LCZ696 bij patiënten uit PARADIGM-HF met hartfalen die open-label onderzoeksgeneesmiddel ontvangen. Er is geen secundaire doelstelling.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42095

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CLCZ696B2317 / Open-label Paradigm HF extensieon

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

falen van de hartfunctie, Hartfalen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis Pharma B.V.

Overige ondersteuning: Sponsor (Novartis Pharma B.V.)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: LCZ696, Open-label, veiligheid, verdraagbaarheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Rapportage van alle (S)AEs. De beoordeling van de veiligheid wordt voornamelijk gebaseerd op de frequentie van specifieke bijwerkingen, zittende systolische en diastolische bloeddruk, hartslag, en ernstige bijwerkingen gerelateerd aan LCZ696.

Secundaire uitkomstmaten

NVT

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In Europa is de prevalentie van HF tussen 2 en 3%, en bij ouderen wordt dit geschat op 10 tot 20%. Medische therapieën gericht op behandeling van HF met een lage ejectiefractie zijn goed onderzocht in de laatste 2 decennia, welke heeft geleid tot een verbetering in overleving alsook een afname van morbiditeit, meestal in de vorm van verminderde hernieuwde ziekenhuisopname voor HF. Deze behandelingen omvatten ACE-remmers, ARBs, *-blokkers en mineralocorticoïde antagonisten. Echter, ondanks deze vooruitgang in behandeling, blijven de vooruitzichten slecht. Overall, 50% van de patiënten sterft binnen 4 jaar en 40% van de patiënten die zijn opgenomen in het ziekenhuis vanwege HF, sterven of hebben een heropname binnen 1 jaar. Aldus HF vormt nog steeds een belangrijke oorzaak van cardiale sterfte en morbiditeit en is er dus behoefte aan een betere behandeling.

LCZ696 is de eerste angiotensine receptor neprilisine remmer (NEP-remmer) voor de behandeling van hartfalen.

Het onderzoek (CLCZ696B2314) was een gerandomiseerd, dubbelblind, fase III onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van LCZ696 versus enalapril in 8.436 patiënten met hartfalen met verminderde ejectiefractie. Het primaire eindpunt was de tijd tot het eerste optreden van cardiovasculair (CV) overlijden of ziekenhuisopname voor hartfalen, en de opzet was dusdanig om ook het verschil in CV overlijden alleen te kunnen detecteren.

Op 28 maart 2014 heeft de DMC tijdens de derde tussentijdse analyse van de Paradigm-HF de data met ongeveer 1.027 CV overlijdens beoordeeld en geconcludeerd dat LCZ696 superieur was aan enalapril in het uitstellen van de tijd tot het eerste optreden van het primaire samengestelde eindpunt en het belangrijkste, in het vertragen van de tijd tot CV overlijden. Op basis van deze resultaten en een aanvaardbaar veiligheidsprofiel, heeft de DMC unaniem aanbevolen de studie vroegtijdig af te ronden. Deze aanbeveling is door de Executive Committee en Novartis Pharma (de sponsor) overgenomen. Deze open-label extensie studie biedt de mogelijkheid aan de overlevende Paradigm-HF patiënten de levensverlengende behandeling met LCZ696 te krijgen en bovendien kan het verzamelen van de veiligheidsdata worden voortgezet.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het blijven evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van LCZ696 bij patiënten uit PARADIGM-HF met hartfalen die open-label onderzoeksgeneesmiddel ontvangen. Er is geen secundaire doelstelling.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een multicenter, open-label extensie van het Paradigm HF onderzoek. Het Paradigm-HF onderzoek onderzocht de morbiditeit, mortaliteit en de veiligheid van LCZ696 versus enalapril bij patiënten met chronisch hartfalen en verminderde ejectiefractie.

Om aan deze extensie te kunnen deelnemen dient de patiënt in het paradigm-HF onderzoek te zijn behandeld met dubbelblind onderzoeksmedicatie. De meeste patiënten zullen zijn overgestapt op een ACE-remmer of ARB. Middels de extensie studie hebben de onderzoekers de mogelijkheid om open-label behandeling te starten met LCZ696 bij de Paradigm-HF patiënt die aan de toelatingscriteria voldoet. Patiënten zullen, indien nodig, een wash-out periode ondergaan (36 uur voor de patiënten die alleen ACE-remmers gebruiken), worden op-getitreerd naar de maximaal verdraagbare dosis van LCZ696 en zullen ieder half jaar een bezoek afleggen aan de onderzoeker voor de evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid en het verkrijgen van de juiste dosering LCZ696.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met LCZ696.

Inschatting van belasting en risico

Nadelen van meedoen is de kans op bijwerkingen van LCZ696 en ongemakken van het bloed prikken.

Tot de vaak voorkomende bijwerkingen tijdens het gebruik van LCZ696 behoren duizeligheid en specifiek duizeligheid bij het opstaan, flauwvallen, hoofdpijn, hoesten, diarree, misselijkheid, verslechterende nierfunctiestoornis, vermoeidheid, lichamelijke zwakte, overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld huiduitslag of jeuk), leverfunctiestoornissen, verlaagd of verhoogd kaliumgehalte in het bloed, lage bloeddruk en daarnaast specifiek verlaagde bloeddruk bij het opstaan. Angio-oedeem (plaatselijke zwelling van hoofd, hals, keel, tong, geslachtsorganen en/of ingewanden) is ook waargenomen.

Procedures:

Lengte: 1x (visite 1)

Gewicht: Iedere visite (max 9x).

Lichamelijk onderzoek: Iedere visite (max 9x)

Bloeddruk en pols: Iedere visite (max 9x)

Urine onderzoek: 5x (bij vrouwen, zwangerschapstest)

Bloedonderzoek: Iedere visite (max 9x), inclusief 2 x serum zwangerschapstest bij vrouwen.

Tijdens behandeling met LCZ696 is er sprake van verboden medicatie (zoals ACE-remmers, ARBs en Renine-remmers).

Contactpersonen

Publiek

Novartis Pharma B.V.

Raapopseweg 1
Arnhem 6824DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis Pharma B.V.

Raapopseweg 1
Arnhem 6824DP
NL

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. Schriftelijke toestemming voor het extensie onderzoek voordat ook maar enige onderzoeksprocedure plaatsvindt.
2. Patiënten die in het PARADIGM-HF-onderzoek zijn behandeld met dubbelblind onderzoeksmedicatie en naar het oordeel van de onderzoeker veilig kunnen overgaan naar het open-label onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Het gebruik van andere experimentele geneesmiddelen op het moment van inclusie, of in de periode 30 dagen of 5 halfwaardetijden, welke maar het langste is, voorafgaand aan de inclusie.
2. Geschiedenis van overgevoeligheid of allergie voor LCZ696, medicatie van vergelijkbare klassen, ACEIs, ARBs, of Neutral Endopeptidaseremmers als ook een bekende of vermoede contra-indicatie voor LCZ696.
3. Bekende voorgeschiedenis van angio-oedeem.
4. Benodigde gelijktijdige behandeling met zowel ACEIs en ARB's.
5. Huidig acuut gedecompenseerd HF (exacerbatie van chronische HF gemanifesteerd door symptomen die intraveneuze therapie vereisen).
6. Symptomatische hypotensie en / of een SBP <100 mmHg op moment van visite 1 (screening).
7. eGFR <30 ml / min / 1.73m², zoals gemeten door de vereenvoudigde MDRD formule op visite 1 (screening).
8. Aanwezigheid van een bilaterale nierarteriestenose.
9. Serum kalium > 5,2 mmol / L op visite 1 (screening).
10. Leveraandoening zoals bepaald door een van de volgende: AST of ALT-waarden meer dan

3 x ULN op visite 1, geschiedenis van hepatische encefalopathie, geschiedenis van oesofagiale varices, of een voorgeschiedenis van portacaval shunt.

11. Zwangere of zogende vrouwen.

12. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd, tenzij 2 anticonceptie methoden.

13. Elke aandoening, niet gespecificeerd in het protocol, waardoor LCZ696 niet wordt verdragen of patiënt niet aan studie procedures kan worden voldaan, dit naar oordeel van de onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-01-2015
Aantal proefpersonen:	75
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	LCZ696
Generieke naam:	LCZ696

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2014
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-01-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-02-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-04-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-04-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-05-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-05-2015
Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-07-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-08-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-08-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-08-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-10-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-10-2015
Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-12-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-12-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-05-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-05-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-06-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-06-2016
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:

METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.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
EudraCT	EUCTR2014-001971-30-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02226120
CCMO	NL50986.098.14