

Multicenter gerandomiseerd dubbelblind onderzoek van 24 weken met actieve controle naar de effecten van LCZ696 op de NT-proBNP, het uithoudingsvermogen, ziekteverschijnselen en veiligheid vergeleken met individuele medische behandeling van bijkomende aandoeningen bij patiënten met chronisch hartfalen en een behouden knijpkracht van het hart (ejectiefractie)

Gepubliceerd: 18-10-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

De primaire doelstellingen van deze studie zijn:- Aantonen dat LCZ696 superieur is aan overige medicamenteuze behandeling voor comorbiditeiten bij het verminderen van NT proBNP vanaf baseline na 12 weken behandeling bij patiënten met HFpEF.-...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46419

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CLCZ696D2302 (PARALLAX)

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

hartfalen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma B.V. (sponsor/verrichter van dit onderzoek)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: behouden ejectiefractie, Hartfalen, LCZ696, NT-proBNP

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Daling van het NT-proBNP na 12 weken.
- Uithoudingsvermogen gemeten door 6 minuten looptest bij week 24 (subset van patiënten)

Secundaire uitkomstmaten

- Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in Kansas City Cardiomyopathie Questionnaire(KCCQ) clinical summary score (CSS) bij week 24
- Grootte van de groep patiënten met een gelijk aan of meer dan 5 punten verschil in KCCQ css op week 24
- Verbetering van de NYHA klasse bij week 24
- Verbetering van symptomen, gemeten door de Short Form Health Survey (SFH) fysieke component (PCS) bij week 24.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De geschatte prevalentie van hartfalen (HF) in Europa varieert van 2-5% en van 10-20% bij ouderen.

In studies bij HF met een normale ejectiefractie (EF) wordt een normale ejectiefractie (pEF) gedefinieerd als zijnde een ondergrens van 40-50%. De helft van alle patiënten met HF heeft HFpEF. HFpEF gaat gepaard met een flinke morbiditeit en mortaliteit. Vergeleken met HFrEF (HF met een verlaagde EF) zijn patiënten met HFpEF ouder, in meerderheid vrouw, waarschijnlijk met hypertensie en atriumfibrilleren (AF). Het hebben van coronaire hartziekte (CAD) is in deze groep minder waarschijnlijk. Tot mechanismen die een rol spelen bij HFpEF horen een abnormale diastolische functie met als gevolg een toename van de ventriculaire vullingdrukken, toegenomen vasculaire wandstijfheid en een abnormale systolische functie ondanks de behouden EF. Recent is bij deze groep patiënten ook een abnormale natriuretische en renale endocriene respons aangetoond op acute volume-expansie vroeg in de ontwikkeling van HF. Farmacologische therapie is in tegenstelling tot HFrEF bij HFpEF tot nu toe niet werkzaam gebleken. De huidige richtlijnen richten zich op de behandeling van comorbiditeit, zoals diabetes mellitus, hypertensie, nierinsufficiëntie, AF en CAD.

LCZ696 is de eerste angiotensine receptor neprilysine (NEP) inhibitor. LCZ696 verschaft systemische blootstelling aan AHU377, een NEP inhibitor en valsartan, een angiotensine receptorblokker. Eerder onderzoek wijst erop dat van de klinische voordelen van NEP remming alleen geprofiteerd kan worden in combinatie met gelijktijdige remming van het RAS systeem. Er wordt daarom op gerekend dat LCZ696 klinische voordelen kan bieden aan patiënten met hart- en vaatziekten (waaronder HF en hypertensie), waarbij vasoconstrictie, volume-expansie en schade aan het target orgaan een kernrol spelen.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstellingen van deze studie zijn:

- Aantonen dat LCZ696 superieur is aan overige medicamenteuze behandeling voor comorbiditeiten bij het verminderen van NT proBNP vanaf baseline na 12 weken behandeling bij patiënten met HFpEF.
- Aantonen dat LCZ696 superieur is aan overige medicamenteuze behandeling voor comorbiditeiten bij het verbeteren van de inspanningscapaciteit zoals beoordeeld door de zes minuten durende looptest (6 MWT) op week 24 in een subset van patiënten

Secundair:

Het vergelijken van LCZ696 met overige medicamenteuze behandeling voor co-morbiditeiten met betrekking tot:

- Gemiddelde verandering ten opzichte van baseline in Kansas City Cardiomyopathie Questionnaire(KCCQ) clinical summary score (CSS) bij week 24
- Grootte van de groep patiënten met een gelijk aan of meer dan 5 punten verschil in KCCQ css op week 24
- verbetering van de NYHA klasse bij week 24
- verbetering van symptomen, gemeten door de Short Form Health Survey (SFH) fysieke component (PCS) bij week 24.

Onderzoeksopzet

Multicenter gerandomiseerd dubbelblind fase III onderzoek met parallelle groepen en actieve vergelijking. Screeningsperiode van max. 2 weken. Daarna randomisatie naar 1 van de vier armen (LCZ696, enalapril, valsartan, placebo)

Randomisatie wordt bepaald door de behandeling, die de patiënt voorafgaand aan de start van de studie heeft ontvangen; indien de patiënt eerder met een ACEremmer is behandeld, zal geloot worden tussen enalapril en LCZ696 arm, indien de patiënt eerder behandeld is geweest met een ARB, zal geloot worden tussen valsartan en LCZ696, indien de behandeling voor deelname aan de studie bestond uit diuretica oid (geen ACE/ARB), dan gaat de loting tussen LCZ696 en placebo. Blindering wordt gehandhaafd doordat niet bekend is of de patient in de betreffende arm de LCZ696 component of de vergelijkende behandeling/placebo ontvangt.

De behandeling zal bestaan uit:

LCZ696: 200 mg 2-maal daags

Valsartan: 160 mg 2-maal daags

Enalapril: 10 mg 2-maal daags

Placebo: 2-maal daags

Als de dosering niet verdragen wordt, wordt teruggetitreerd.

Continuering van reguliere behandeling tegen hartfalen (behalve ACE-,angiotensine- en renineremmers).

Studieduur in totaal 26 weken (inclusief screening periode van 1-2 weken)

Ca 2500 patiënten.

De Placebo groep brengt geen risico met zich mee, omdat de reguliere therapie wordt voortgezet. Indien patiënten in de placebogroep terechtkomen, zullen ze geen risico lopen op onderbehandeling, aangezien hun behandeling van dat moment doorgezet wordt. In de LCZ696 groep wordt dit aan hun behandeling toegevoegd. Op dit moment hebben studies uitgewezen dat er geen meerwaarde is van de behandeling met ACE/ARB voor HF-pEF. ACE/ARB wordt vaak gegeven om andere redenen, namelijk hypertensie. Wanneer hier geen sprake van is, wordt gekozen voor meer conservatieve behandeling m.b.v. diuretica etc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met LCZ696, enalapril, valsartan of placebo.

Inschatting van belasting en risico

Bijwerkingen van onderzoeksmedicatie en ongemakken onderzoeksprocedures.
Verandering van medicatie tegen hartfalen.

Lichamelijk onderzoek 9x, waarvan 2x uitgebreid en 7x kort

Vital signs: 9x

Bloedonderzoek (10-12 ml): 9x

Zwangerschapstest (via urine/plasma, indien van toepassing): 9x

ECG: 3x

Echocardiogram: 1x

Invullen van vragenlijsten: 6x

6minutenlooptest: 4x

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
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)

- Linker ventrikel ejectiefractie (LVEF) > 40%, aangetoond door een echo binnen 6 maanden voorafgaande aan screening of gedurende de screening periode
- Symptomen van hartfalen, die een behandeling met diuretica vereisen (inclusief lisdiuretica of thiazide diuretica of mineraalcorticoid antagonisten (MRA)) gedurende 30 dagen voorafgaand aan de screening.
- NYHA klasse II-IV
- Structurele hartaandoening (vergroting van het linker atrium of linker ventrikel hypertrofie) aangetoond door een echo
- NT-proBNP >220 pg/ml voor patiënten zonder atriumfibrilleren/ atriale flutter (AF) of >600 pg/ml voor patiënten met AF
- KCCQ klinische score <75
- Patiënten met ACEi/ARB moeten een voorgeschiedenis met hypertensie hebben; Andere inclusiecriteria, zoals beschreven in het protocol, zijn van toepassing.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerdere metingen van de LVEF <40% onder stabiele omstandigheden
- Acuut coronair syndroom (inclusief MI), cardiale chirurgie, andere grote CV operaties binnen 3 maanden of urgente percutane coronaire interventie (PCI) binnen 3 maanden of een electieve PCI binnen 30 dagen voorafgaand aan de screening.
- Enige klinische gebeurtenis binnen de 6 maanden voorafgaand aan visite 1 die de LVEF zou hebben kunnen verminderen (zoals bijv. MI, coronaire bypass (CABG)), tenzij een echo meting nadien uitgevoerd met een bevestiging LVEF >40%.
- Huidig (binnen 30 dagen vanaf Visite 1) acuut gedecompenseerd HF waarvoor behandeling nodig
- Huidig (binnen 30 dagen vanaf Visite 1) gebruik van renine-remmers, duale RAS-blokkade of LCZ696
- Voorgeschiedenis van hypersensitiviteit m.b.t. LCZ696 of onderdelen daarvan
- Patiënten bekend met angio oedeem
- Loopafstand primair gelimiteerd door niet-cardiologische condities bij visite 1
- Andere reden voor kortademigheid, zoals significante longaandoening, ernstig COPD, hemoglobine < 10 g/dl bij mannen en < 9.5 g/dl bij vrouwen of een BMI >40 kg/m²
- Systolische bloeddruk (SBP) > 180 mmHg bij aanvang studie of een SBP >150 en <180

mmHg bij aanvang studie, tenzij de patient 3 of meer anti-hypertensieve medicaties krijgt of SBP <110 mmHg bij aanvang studie.

- Patienten met een HbA1c > 7.5% die niet behandeld worden voor diabetes.
- eGFR < 15 ml/min/1.73 m² berekend m.b.v. MDRD bij de screening
- Serum kalium > 5.2 mmol /L (of een equivalent plasma kaliumwaarde) bij aanvang studie
- Een ziekte in de voorgeschiedenis met een levensverwachting van < 3 jaar
- Zwangere of zogende vrouwen of vrouwen in de vruchtbare leeftijd, tenzij ze zeer effectieve voorbehoedsmiddelen gebruiken.
- Zie protocol voor details en meer exclusie criteria.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	27-03-2018
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Diovan
Generieke naam:	valsartan
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Entresto

Generieke naam:	sacubitril/valsartan
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Renitec
Generieke naam:	enalapril
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	01-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	26-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	01-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2016-003410-28-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03066804
CCMO	NL62777.100.17