

Een gerandomiseerd, dubbelblind fase III-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van 10 mg empagliflozine eenmaal daags vergeleken met placebo bij patiënten met chronisch hartfalen met behouden ejectiefractie (HFpEF).

Gepubliceerd: 30-01-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

De doelstelling van dit event-driven onderzoek is het aantonen van de superioriteit van 10 mg empagliflozin versus placebo bij patiënten met symptomatisch chronisch HF en een behouden ejectiefractie (LVEF > 40%) die een stabiele behandeling van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49597

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EMPEROR- PRESERVED (1245-110)

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

chronisch hartfalen met behouden ejectie fractie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Boehringer Ingelheim International GmbH

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Empagliflozine, Hartfalen, Veiligheid, Werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het samengestelde primaire eindpunt voor dit onderzoek is de tijd tot het eerste optreden van geadjudiceerd CV overlijden of geadjudiceerde HHF bij patiënten met HFpEF.

Secundaire uitkomstmaten

De belangrijkste secundaire eindpunten die onderdeel uitmaken van de teststrategie zijn als volgt:

- optreden van geadjudiceerd HHF (eerste keer en recidiverend);
- verandering eGFR (CKD-EPI)cr-curve ten opzichte van baseline.

Overige secundaire eindpunten zijn:

- Tijd tot het eerste optreden van chronische dialyse of niertransplantatie of aanhoudende vermindering van $\geq 40\%$ van de eGFR (CKD-EPI)cr of;
a aanhoudende eGFR (CKD-EPI)cr < 15 ml/min/1,73 m² bij patiënten met een eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² bij baseline;
b aanhoudende eGFR (CKD-EPI)cr < 10 ml/min/1,73 m² bij patiënten met een eGFR < 30 ml/min/1,73 m² bij baseline.

* Een eGFR (CDK-EPI) cr-reductie wordt beschouwd als aanhoudend, als deze wordt

bepaald door twee of meer opeenvolgende post-baseline centraal laboratoriummetingen gescheiden door ten minste 30 dagen (van de eerste naar de laatste van de opeenvolgende eGFR-waarden). Chronische dialyse wordt gedefinieerd als dialyse met een frequentie van tweemaal per week of vaker gedurende ten minste 90 dagen.

- * tijd tot eerste geadjudiceerde HHF;
- * tijd tot geadjudiceerd CV overlijden;
- * tijd tot mortaliteit ongeacht de oorzaak;
- * tijd tot aanvang van diabetes mellitus (DM) bij patiënten met pre-DM;
- * verandering ten opzichte van baseline van de klinische samenvattingsscore (symptomen van HF en domeinen met betrekking tot lichamelijke beperkingen) van de KCCQ in week 52;
- * optreden van ziekenhuisopnames ongeacht de oorzaak (eerste keer en recidiverend).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronisch hartfalen (HF) is een progressieve aandoening waarbij het hart niet in staat is om voldoende bloed aan te voeren om te voldoen aan de metabolische behoeften van verschillende weefsels of waarbij het deze bloedtoevoer mogelijk maakt door een verhoogde vullingsdruk in het linkerventrikel. HF is een veel voorkomende aandoening die naar schatting zo'n 26 miljoen mensen wereldwijd treft. Alleen al in de Verenigde Staten is de prevalentie 5,7 miljoen, met 670.000 nieuwe gevallen per jaar. HF hangt samen met premature mortaliteit en frequente ziekenhuisopname. Ongeveer 50% van de patiënten die HF ontwikkelen, overlijdt binnen 5 jaar na de diagnose. Jaarlijks worden er meer dan 1 miljoen patiënten in het ziekenhuis opgenomen met de primaire diagnose HF. Op basis van de LV ejectiefractie (EF) en in mindere mate op basis van andere structurele veranderingen in de hartspier zijn er twee vormen van HF gedefinieerd, namelijk

hartfalen met een verminderde EF (HFrEF) $\leq 40\%$ en hartfalen met een behouden EF (HFpEF) $>40\%$.

Ongeveer 25 tot 45% van de patiënten met HF heeft daarnaast diabetes mellitus type 2 (T2DM) en bijna 15-25% heeft borderline DM (prediabetes), wat duidt op een mogelijk verband tussen de HF-aandoeningen en verstoringen van het glucosemetabolisme.

Empagliflozine is een oraal beschikbare remmer van glucose co-transporter 2 (SGLT-2) die geïndiceerd is voor het verlagen van de bloedglucose bij patiënten met T2DM door de uitscheiding van glucose via de urine te stimuleren. Ook verlaagt het de bloeddruk, vermindert het arteriële stijfheid en de gemeten myocardiale belasting, waarschijnlijk door verschillende mechanismen, en verbetert het andere CV risicofactoren (urinezuur, viscerale vetmassa, albuminurie).

Doel van het onderzoek

De doelstelling van dit event-driven onderzoek is het aantonen van de superioriteit van 10 mg empagliflozin versus placebo bij patiënten met symptomatisch chronisch HF en een behouden ejectiefractie (LVEF $> 40\%$) die een stabiele behandeling van de HF-symptomen volgen.

Onderzoeksopzet

In dit gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationale onderzoek met parallelle groepen wordt 10 mg empagliflozine eenmaal daags vergeleken met placebo als aanvulling op de standaardbehandeling voor patiënten met HFpEF.

Onderzoeksproduct en/of interventie

$>$ screeningsperiode van 4-21 dagen; $>$ dubbelblinde behandeling van ongeveer 20-38 maanden tot het vereiste aantal geadjudiceerde primaire gebeurtenissen is bereikt met empagliflozine of placebo; $>$ vervolgspraak 30 dagen na het einde van de behandeling. Het onderzoek loopt door tot het vereiste aantal geadjudiceerde gebeurtenissen voor het primaire eindpunt is opgetreden om te kunnen voldoen aan de doelstelling van het onderzoek. De deelnemers worden eenmaal daags behandeld met empagliflozine of placebo in tabletvorm

Inschatting van belasting en risico

mogelijke bijwerkingen;

- hypoglykemie;
- ernstige hypoglykemie (hulp vereist);
- urineweginfecties;
- vaginale moniliasis, vulvovaginitis, balanitis en andere genitale infecties;

- toegenomen urineren;
- volumedepletie;
- toename van creatinine in bloed en afgenomen glomerulaire filtratiesnelheid.

De mogelijke bijwerkingen worden beschreven in de onderzoekersbrochure

Contactpersonen

Publiek

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173
Ingelheim am Rhein 55216
DE

Wetenschappelijk

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173
Ingelheim am Rhein 55216
DE

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)

- * patiënten bij wie ten minste 3 maanden vóór bezoek 1 chronisch HF is vastgesteld en die momenteel tot NYHA-klasse II-IV behoren;
- * chronisch HF met behouden EF, gedefinieerd als een LVEF > 40% bij plaatselijke meting (verkregen d.m.v. echocardiografie, radionuclide ventriculografie, invasieve angiografie, MRI- of CT-scan) en geen eerdere meting van een LVEF * 40% onder stabiele omstandigheden. Een eerdere LVEF kan worden gebruikt als deze werd gemeten binnen 6 maanden voorafgaand aan bezoek 1 en meer dan 90 dagen na een hartinfarct (zoals gedefinieerd in uitsluitingscriterium nr. 1) of de LVEF kan worden gemeten nadat de consent is verkregen. De LVEF moet worden gedocumenteerd in een officieel rapport voorafgaand aan randomisatie.
- * verhoogd NT-proBNP > 300 pg/ml bij patiënten zonder AF, OF > 900 pg/ml bij patiënten met AF, geanalyseerd door het centrale laboratorium bij bezoek 1;
- * patiënten moeten ten minste één van de onderstaande aangetoonde kenmerken van HF hebben:
 - structurele hartafwijkingen (gedilateerd linkeratrium en/of linkerventrikelhypertrofie), gedocumenteerd d.m.v. een echocardiogram bij bezoek 1, OF;
 - gedocumenteerde ziekenhuisopname vanwege HF (HHF) in de 12 maanden voorafgaand aan bezoek 1.
- * het gebruik van orale diuretica, indien voorgeschreven aan de patiënt in overeenstemming met de plaatselijke richtlijn en op basis van het oordeel van de onderzoeker, moet stabiel zijn vanaf ten minste 1 week vóór bezoek 2 (randomisatie);
- * eGFR (CKD-EPI)cr * 20 ml/min/1,73 m² bij bezoek 1.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * myocardinfarct (toename van de concentratie hartenzymen in combinatie met symptomen van ischemie of onlangs ontwikkelde ischemische veranderingen in het ECG), coronaire bypassoperatie of andere ingrijpende cardiovasculaire chirurgie, beroerte of TIA in de 90 dagen voorafgaand aan bezoek 1;
- * ontvanger van een donorhart of op de wachtlijst voor een harttransplantatie;
- * implantatie van een cardioverter-defibrillator (ICD) in de 3 maanden voorafgaand aan bezoek 1;
- * geïmplanterd apparaat voor cardiale resynchronisatietherapie (CRT);
- * restrictieve cardiomyopathie als gevolg van bijv. amyloïdose of stapelingsziekten als hemochromatose of de ziekte van Fabry, spierdystrofie, cardiomyopathie met omkeerbare oorzaak (bijv. stresscardiomyopathie), hypertrofische obstructieve cardiomyopathie of bekende pericarditis constrictiva;
- * ernstige (obstructieve of insufficiënte veroorzakende) hartklepaandoening die naar mening van de onderzoeker tijdens het onderzoek zal leiden tot chirurgie;
- * acuut gedecompenseerd HF (verergering van chronisch HF) waarbij intraveneuze toediening van diuretica, inotrope middelen of vaatverwijders of implementatie van een LVAD nodig was en de patiënt uit het ziekenhuis werd ontslagen binnen 1 week vóór bezoek 1 en tijdens de screeningsperiode tot bezoek 2 (randomisatie);
- * atriumfibrilleren of atriumflutter met een hartslag in rust > 110 bpm, gedocumenteerd d.m.v. een ECG tijdens de screening

* systolische bloeddruk (SBP) * 180 mmHg bij bezoek 2. Indien de SBP >150 mmHg en <180 mmHg bij bezoek 2, dient de patiënt te worden behandeld met ten minste 3 antihypertensiva;

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:	18-04-2017
Aantal proefpersonen:	103
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Jardiance
Generieke naam:	Empagliflozin
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2017
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	12-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-04-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-04-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-01-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-03-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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

ID

EUCTR2016-002278-11-NL

Register

CCMO

ID

NL59667.056.17