

# Multicenter gerandomiseerd dubbelblind onderzoek met actieve controle van de effecten van LCZ696 in vergelijking met valsartan op de cognitieve functie bij patienten met chronisch hartfalen en een behouden ejectiefractie

Gepubliceerd: 01-05-2017 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Het belangrijkste doel van dit onderzoek is het evalueren van het effect van LCZ696 ten opzichte van valsartan op het cognitief functioneren van patiënten met hartfalen met een behouden ejectiefractie over een periode van 3 jaar op basis van de...

|                             |                          |
|-----------------------------|--------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO          |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt          |
| <b>Type aandoening</b>      | Falen van de hartfunctie |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek    |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON50528

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

CLCZ696B2320 (PERSPECTIVE)

### Aandoening

- Falen van de hartfunctie
- Structurele hersenaandoeningen

### 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, cognitieve functie, hartfalen, LCZ696

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Verandering in cognitie, wat wordt gemeten m.b.v. de verandering in de Global

Cognitive Composite Z scores vanaf baseline tot aan de visite bij 3 jaar.

### Secundaire uitkomstmaten

Verandering van de amyloid depositie in de hersenen, in beeld gebracht m.b.v.

PETscan.

Verandering in dagelijkse activiteiten, gemeten door de Functional Activity

Scale

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Cognitieve achteruitgang is in diverse studies aangegeven als bevinding bij patiënten met hartfalen. Het voorkomen van cognitieve achteruitgang, varieerden van 25-75% binnen deze studies.

Veranderingen in cognitie als gevolg van verbeterde hartfunctie is nog niet uitgebreid geëvalueerd. Wel is in observationele studies een verband aangetoond tussen cognitieve achteruitgang en verhoogde bloeddruk. Ook is in een studie de relatie tussen bloeddruk op 70jarige leeftijd en het ontstaan van dementie 10/20 jaar later aangetoond.

Het zou dus mogelijk kunnen zijn dat een verbetering van de hartfunctie en bloeddruk, ten gevolge van een langdurige behandeling met LCZ696 kan resulteren in een verbetering van de cognitie.

Daarnaast wordt in deze studie gekeken naar het effect van de NEPinhibitor component op de vorming van Amyloid-beta, welke mogelijk een rol kan spelen bij het ontwikkelen van de ziekte van Alzheimer. Deze relatie is niet gevonden in de Paradigm-HFstudie.

In deze studie wordt specifiek gekeken of er sprake is van beta-amyloid ophoping in de hersenen m.b.v. PET/MRI.

## **Doel van het onderzoek**

Het belangrijkste doel van dit onderzoek is het evalueren van het effect van LCZ696 ten opzichte van valsartan op het cognitief functioneren van patiënten met hartfalen met een behouden ejectiefractie over een periode van 3 jaar op basis van de CogState cognitieve test

## **Onderzoeksopzet**

Multicenter gerandomiseerd dubbelblind fase III onderzoek met parallelle groepen en actieve vergelijking. Screeningsperiode van max. 2 weken. Enkelblinde run-in periode 3-8 weken (behandeling met LCZ696 en valsartan apart).

Daarna randomisatie (1:1) naar behandeling met:

1. LCZ696 200 mg 2 maal per dag,
2. Valsartan 160 mg 2 maal per dag.

Als de dosering niet verdragen wordt, wordt teruggetitreerd.

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

Totale studieduur 38 maanden vanaf screening.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Behandeling met LCZ696 of valsartan.

## **Inschatting van belasting en risico**

De grootste belasting treedt op bij PET/MRI vanwege de stralingsbelasting en het langdurig stil moeten liggen.

Overige belasting zijn de kans op de bekende bijwerkingen van de medicatie en de studie onderzoeken.

- Lichamelijk onderzoek: 10 keer
- Vital signs: 12 keer
- Meten gewicht: 8 keer
- Bloedonderzoek: 11 keer
- Echocardiogram: 1 keer indien niet gedaan in 6 maand voorafgaand aan screening
- MRI: maximaal 3 keer
- PET scan: 3 keer

- Testen geheugen/denken: 9 keer
- Invullen vagenlijsten: 9 keer

Er is sprake van verboden co-medicatie.

## Contactpersonen

### Publiek

Novartis

Haaksbergweg 16  
Amsterdam 1101 BX  
NL

### Wetenschappelijk

Novartis

Haaksbergweg 16  
Amsterdam 1101 BX  
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)

- Mannen of vrouwen met een leeftijd  $\geq$  60 jaar

- Chronisch hartfalen met huidige symptomen (NYHA klasse II-IV) bij Screening
  - LVEF  $\geq 40\%$
  - a. Aangetoond door een laatste meting binnen 6 maand voorafgaand aan screening OF
  - b. Aangetoond op echocardiogram tijdens de screening indien niet beschikbaar
  - Patients met minimaal 1 van de volgende criteria:
    - een eerdere HF ziekenhuisopname binnen 12 maanden voor screening
    - NT-proBNP  $> 125$  pg/ml bij screening.
    - Patient die aantoonbaar adequaat functioneert (b.v. intellectueel, motorisch, visueel and auditief) zodat de studie assessments gedaan kunnen worden en die basisonderwijs genoten hebben of 6 jaar werkzaam zijn geweest.
- Zie protocol voor meer details.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

- Acuut gedecompenseerd hartfalen waarvoor een behandeling nodig is
  - Acuut coronair syndroom, hartchirurgie, andere relevante cardiovasculaire chirurgie, urgente PCI, operatie of angioplastie van de carotis, beroerte in de voorgeschiedenis of een TIA binnen 30 dagen voor de screening.
  - Patienten die behandeling nodig hebben met 2 of meer van de volgende middelen: een ACE-remmer, een ARB of een renine remmer.
  - MMSE score  $< 24$  bij de screeningsvisite
  - Patienten met een klinische diagnose van de ziekte van Alzheimer of andere dementie syndromen of een indicatie voor of behandeling met cholinesterase remmers en/of andere medicijnen tegen de ziekte van Alzheimer (bv Memantine).
  - Onvermogen om testen uit te voeren die betrekking hebben op motorische of zintuiglijke vaardigheden.
- Zie protocol voor details en meer exclusie criteria.

## **Onderzoeksopzet**

### **Opzet**

|                  |                       |
|------------------|-----------------------|
| Fase onderzoek:  | 3                     |
| Type:            | Interventie onderzoek |
| Onderzoeksmodel: | Parallel              |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd        |
| Blinding:        | Dubbelblind           |
| Controle:        | Geneesmiddel          |

Doel: Behandeling / therapie

## Deelname

Nederland  
Status: Werving gestopt  
(Verwachte) startdatum: 25-09-2017  
Aantal proefpersonen: 15  
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

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 01-05-2017  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC  
Goedgekeurd WMO  
Datum: 17-08-2017  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC  
Goedgekeurd WMO  
Datum: 27-09-2017  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC  
Goedgekeurd WMO  
Datum: 29-09-2017

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 25-04-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 11-05-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 08-06-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 14-08-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 24-08-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 11-10-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 13-12-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 22-03-2019         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 02-04-2019         |

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 25-04-2019         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 08-05-2019         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 23-05-2019         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 24-05-2019         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 09-07-2020         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 10-08-2020         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 05-10-2020         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 04-01-2021         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 18-01-2021         |

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 19-02-2021         |
| 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            | EUCTR2016-001254-17-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT02884206            |
| CCMO               | NL60363.029.17         |