

Het effect van wekelijks 2.4 mg semaglutide op het functioneren en de symptomen van patiënten met obesitas gerelateerd hartfalen met een behouden ejectiefractie.

Gepubliceerd: 02-12-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

De primaire doelstelling is om het effect te onderzoeken van wekelijks semaglutide subcutaan 2.4 mg op het lichamelijk functioneren, de symptomen en lichaamsgewicht in vergelijking met placebo, wanneer deze behandeling wordt toegevoegd aan de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51952

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

STEP HFpEF

Aandoening

- Overige aandoening
- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

hartfalen, obesitas

Aandoening

obesitas

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novo Nordisk

Overige ondersteuning: Novo Nordisk

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hartfalen, obesitas, semaglutide 2.4 mg, subcutaan 1x per week

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire eindpunten zijn verandering in KCCQ (clinical summary score vragenlijst) en verandering in lichaamsgewicht van baseline tot het einde van de behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten zijn de verandering in C-Reactieve Protein (CRP) en verandering in de 6 minuten looptest van baseline tot het einde van de behandeling.

Hiërarchische samenstelling van:

- tijd tot overlijden door alle oorzaken, aantal gevallen van hartfalen die ziekenhuisopname of dringend bezoek het ziekenhuis ivm hartfalen vereisen,
- tijd tot eerste hartfalengebeurtenis die ziekenhuisopname of dringend hartfalenbezoek vereist,
- verschil van ten minste 15 in de klinische samenvattingsscore van KCCQ ten opzichte van baseline tot 52 weken,
- verschil van ten minste 10 in de klinische samenvattingsscore van KCCQ ten opzichte van baseline tot 52 weken,

- verschil van ten minste 5 in de klinische samenvattingsscore van KCCQ ten opzichte van baseline tot 52 weken,

- verschil van minstens 30 meter in zes minuten loopafstand verandering van baseline tot 52 weken

(beoordeeld aan de hand van de winratio)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hartfalen met behouden ejectiefractie:

Hartfalen is een hemodynamische aandoening waarbij het hart niet voldoende bloed door het lichaam kan pompen om aan de behoefte van de weefsels te voldoen (HFrEF), of dit nog wel doet ten koste van de verhoogde linkerventrikel druk (HFpEF). HFpEF is een klinisch syndroom van symptomen van hartfalen gecombineerd met een normale of bijna normale linker ventrikel ejectiefractie (LVEF) en verhoogde linker ventrikel vullingsdruk.

De verhoogde druk kan worden gemeten bij een hartkatheterisatie of geschat worden door echocardiografie. Andere echocardiografische bevindingen omvatten zowel structurele als functionele veranderingen als een onderdeel van de diagnose HFpEF, en linker ventrikel diastolische dysfunctie (abnormale ontspanning) is een van de meest bepalende aspecten. De verhoogde druk leidt over het algemeen tot verhoging van de NT-proBNP en BNP door toegenomen spanning van de ventrikelwand, maar de waardes van NT-proBNP zijn omgekeerd gerelateerd aan lichaamsgewicht in zowel de algemene populatie als in de HFpEF populatie. De prevalentie van HFpEF is de laatste decennia toegenomen en komt nu meer voor dan hartfalen met verminderde ejectiefractie (HFrEF). Hartfalen (HF), inclusief HFpEF, blijft een van de belangrijkste oorzaken van morbiditeit en mortaliteit. Tot op heden zijn er geen farmacologische interventies goedgekeurd om HFpEF aan te pakken en de huidige HF behandelingen pakken niet direct de fundamentele metabolische verstoringen aan. Daarmee vormt dit een van de grootste onvervulde behoeften van de cardiologie vandaag de dag.

Obesitas gerelateerd HFpEF:

Obesitas, een chronische ziekte resulterend in een afgenomen gezondheids gerelateerde kwaliteit van leven en 5-10 jaar kortere levensverwachting, is geïdentificeerd als een belangrijke oorzaak voor de ontwikkeling van HFpEF. De impact van obesitas op HFpEF, komt waarschijnlijk door de combinatie van mechanische mechanismen, volume overbelasting, endocriene-, metabolische-, en cellulaire signalering samen met een veranderde ontstekingsstatus. De optelling van deze factoren leidt uiteindelijk tot een cardio-myocytische dysfunctie en

verminderde diastolische functie van het hart terwijl de contractiliteit wordt behouden. Meer dan 83% van de patiënten met HFpEF heeft overgewicht of obesitas. Obesitas is geassocieerd met systemische ontsteking en met een toegenomen risico op een verscheidenheid aan co-morbiditeiten inclusief Diabetes Mellitus type 2, verhoogde bloeddruk, dislipidemie, hart- en vaatziekten en het risico op vroegtijdig overlijden. Een studie in ouderen met HFpEF en obesitas heeft aangetoond dat een gewichtsverlies van 3-7 kg de bewegingstolerantie verhoogt en de HF-specifieke gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, onderzocht door de KCCQ vragenlijst, verbetert. Leefstijlinterventie in de vorm van dieet en beweging is de eerste vorm van behandeling van obesitas, maar de meeste mensen met obesitas hebben moeite om gewicht te verliezen en gewichtsverlies te behouden zonder farmacotherapie. Daaruit voortvloeiend, zou semaglutide kunnen dienen als waardevolle toevoeging aan leefstijlinterventie bij personen met obesitas gerelateerd HFpEF, om gewichtsverlies te bereiken en behouden en hiermee complicaties en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven te verbeteren.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is om het effect te onderzoeken van wekelijks semaglutide subcutaan 2.4 mg op het lichamelijk functioneren, de symptomen en lichaamsgewicht in vergelijking met placebo, wanneer deze behandeling wordt toegevoegd aan de standaard behandeling bij patiënten met obesitas gerelateerd HFpEF.

De secundaire doelstelling is om het effect te onderzoeken van wekelijks semaglutide subcutaan 2.4 mg op loopafstand, ontstekings-biomarkers, lichaamssamenstelling, ziektespecifieke aspecten, sociale beperking en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven in vergelijking met placebo, wanneer deze behandeling wordt toegevoegd aan de standaard behandeling bij patiënten met obesitas gerelateerd HFpEF.

Onderzoeksopzet

Dit is een 52 weken durend, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, dubbelblind, multicenter klinisch onderzoek, waarin wekelijks subcutane toediening van semaglutide 2.4 mg wordt vergeleken met placebo bij patiënten met obesitas gerelateerd hartfalen met behouden ejectiefractie. Geschikte patiënten worden 1:1 gerandomiseerd op semaglutide 2,4 mg of placebo naast de standaard behandeling. De studie omvat een screening om de geschiktheid te beoordelen, gevolgd door een randomisatiebezoek. Een periode van 16 weken is gepland voor de dosis escalatie om de gastro-intestinale bijwerkingen te minimaliseren, met een dosis verhoging elke 4 weken. Daarna zal er elke 8 weken een bezoek plaatsvinden tot aan het einde van de behandeling (week 52). Na de behandeling volgt er een follow-up periode van 5 weken.

Een deel van 240 gerandomiseerde patiënten zal extra echocardiografie onderzoek krijgen bij randomisatie om ervoor te zorgen dat minstens 180 patiënten een

echocardiografie krijgen bij het einde van de behandeling.
Randomisatie wordt gestratificeerd in twee groepen voor de BMI (BMI <35.0 en BMI ≥35.0).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Wekelijkse dosering van 2.4 mg subcutane injectie semaglutide/placebo.

Inschatting van belasting en risico

De nodige voorzorgsmaatregelen zijn opgenomen in de onderzoeksopzet en geplande uitvoering van het onderzoek om de risico's en ongemakken van deelname te minimaliseren. Het veiligheidsprofiel van semaglutide gegenereerd uit het klinische en niet-klinische studieprogramma laten geen veiligheidsrisico's zien die toediening van semaglutide 2.4 mg zouden verbieden. De resultaten van het fase 3a gewichtscontrole programma (NN9536 STEP) wijzen erop dat semaglutide een klinisch zinvolle gewichtsreductie biedt, die voordelen oplevert en waarvan wordt verwacht dat deze symptomen verlicht en het lichamelijk functioneren verbetert. De verwachting is dat alle deelnemers baat zullen hebben bij de gezonde leefstijl-begeleiding.

De maatregelen die worden genomen om de risico's van deelname te beperken overwegend, zijn de mogelijke risico's geïdentificeerd bij het gebruik van semaglutide gerechtvaardigd bij de verwachte voordelen die worden geboden aan personen met obesitas gerelateerd HFpEF.

Contactpersonen

Publiek

Novo Nordisk

Flemingweg 8
Alphen aan den Rijn 2408AV
NL

Wetenschappelijk

Novo Nordisk

Flemingweg 8
Alphen aan den Rijn 2408AV
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)

- Man of vrouw, leeftijd 18 jaar of ouder ten tijde van tekenen toestemmingsverklaring.
- Body mass index (BMI) ≥ 30.0 kg/m²
- New York Heart Association (NYHA) Class II-IV
- Linker ventrikel ejectie fractie (LVEF) ≥ 45 % bij screening

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Een zelf gerapporteerde verandering in lichaamsgewicht van > 5 kg in 90 dagen voorafgaand aan de screening, ongeacht de medische gegevens
- Hemoglobine A1c (HbA1c) ≥ 6.5 % (48 mmol/mol) gebaseerd op het laatste aanwezige resultaat van de medische status, niet ouder dan 3 maanden of indien niet aanwezig een lokale meting bij screening.

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:	20-04-2021
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nog niet bekend
Generieke naam:	semaglutide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2019-004452-11-NL
CCMO	NL75363.042.20