

Titel studie: een gerandomiseerd open-label studie ter beoordeling van het gebruik van sacubitril-valsartan in HeartMate-3 steunhart patiënten

Gepubliceerd: 21-04-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

Het primaire doel van deze studie is om de veiligheid en verdraagbaarheid van sacubitril/valsartan te beoordelen in vergelijking met de standaardbehandeling die wordt gebruikt voor de behandeling van bloeddruk bij patiënten bij wie de HM3 LVAD is...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Falen van de hartfunctie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52124

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ENVAD-HF

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

hartfalen; hartfalen met een verminderde ejectiefractie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: University of Zagreb School of Medicine

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Abbott, Novartis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hartfalen, left ventricular assist device, sacubitril/valsartan, uitkomsten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire veiligheidsvariabele is de tijd tot het eerste optreden van overlijden door alle oorzaken, of verslechtering van de nierfunctie (gedefinieerd als het bereiken van eindstadium nierfalen, niersterfte of 50% aanhoudende afname van eGFR), hyperkaliëmie of symptomatische hypotensie leidend tot stopzetting van het geneesmiddel tijdens de actieve behandelingsperiode, op basis van het volgende:

- Eindstadium nierfalen gedefinieerd als een van de volgende:
 - a) Start van dialyse (bijv. hemodialyse, peritoneal dialyse of continue veno-veneuze hemodialyse), gedurende ≥ 20 dagen zonder herstel van de nierfunctie
 - b) Start van dialyse met overlijden voor 30 dagen (exclusief dialyse incidenten die geassocieerd zijn met acuut nierfalen met overlijden voor 30 dagen)
 - c) Een daling van de eGFR vanaf baseline (randomisatie, d.w.z. Visit 101) tot een waarde $< 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$ bij twee opeenvolgende metingen gescheiden door ≥ 20 dagen
 - d) Het optreden van niertransplantatie
- 50% aanhoudende afname in eGFR: 50% afname vanaf baseline (randomisatie, Visit 1010) zoals bepaald door 2 opeenvolgende metingen na baseline, gescheiden door > 20 dagen.
- Hyperkaliëmie: serum kalium $\geq 6.0 \text{ mmol/L [mEq/L]}$

- Hypotensie: symptomatische verlaging van de bloeddruk waarvoor stopzetting van de studiemedicatie of enige bloeddrukverlagende medicatie vereist is.

Time-to-event wordt berekend als het aantal dagen vanaf randomisatie tot de startdatum van het primaire eindpunt event (eerste optreden van een van de bovengenoemde uitkomsten). Een patiënt zonder een event wordt gecensureerd op de laatste datum waarop de eindpuntstatus volledig bekend was (deze datum kan de datum zijn waarop informed consent is ingetrokken, de datum van het bezoek van de patiënt van 3 maanden (wat zich het eerst voordeed)) of op de datum harttransplantatie, mocht dit gebeuren. Kaplan-Meier- en Cox-regressieanalyses zullen worden gebruikt voor de beoordeling van de primaire uitkomstmaat, en gebaseerd op de veiligheidspopulatie.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire effectiviteitsvariabelen, bepaald vanaf studie deelname tot 3 maanden en vanaf studie deelname tot 12 maanden, tenzij anders vermeld, zijn:

- Verandering in NT-proBNP vanaf deelname tot 8 weken
- Verandering in last van hemocompatibiliteit (hemocompatibiliteitsscore)
- Aantal RV falen events (zoals gedefinieerd in paragraaf 2.2.)
- Tijd tot eerste ongeplande ziekenhuisopname
- Aantal ongeplande ziekenhuisopnames
- Verandering in bloeddrukverlagende medicijnen
- Verandering in eGFR waarden

De exploratieve variabelen, beoordeeld vanaf deelname tot 3 maanden en vanaf deelname tot 12 maanden, zijn:

- Verandering in 6 MWT
- Verandering in kwaliteit van leven gerelateerde symptomen beoordeeld door KCCQ en EQ-5D
- Niet-chirurgische bloedingen: een episode van vermoedelijke inwendige of uitwendige bloeding die resulteert in een of meer van de volgende:
 - a. Overlijden,
 - b. Reoperatie,
 - c. Ziekenhuisopname,
 - d. Elke transfusie van verpakte rode bloedcellen (PRBC) (elke transfusie van ≥ 2 eenheden PRBC wordt beschouwd als een ernstige bloeding)
- Aantal gevallen van hemorragische beroerte
- Aantal de novo gevallen van AI
- Verandering in markers van ontsteking (verandering in hooggevoelige CRP)
- Verandering in de grootte van de linker ventrikel
- Verandering in linkerventrikelvolumes en ejectiefractie
- Verandering in linker atriale volumes
- Verandering in de grootte en functie van het rechterventrikel
- Verandering in LVAD low-flow alarmen
- Verandering in PVC burden en atriale hoge frequentie burden bij dragers van pacemakers

In het algemeen zullen secundaire en exploratieve effectiviteitsvariabelen geanalyseerd worden op basis van de gerandomiseerde populatie. Alle statistische tests zullen worden uitgevoerd op het tweezijdige significantie

niveau van 0,05. Om beter aan de normaliteitsveronderstelling te voldoen, wordt de log-transformatie voor analyse op elke biomarker uitgevoerd. Alle continue uitkomsten zullen worden geanalyseerd met behulp van lineaire regressiemodellen, aangepast voor de overeenkomstige baseline waarde, deelname strata en behandeltoewijzing. Niet-normaal verdeelde biomarkers zullen voorafgaand aan de analyse log-getransformeerd worden en geschatte behandelingseffecten zullen worden gepresenteerd als relatieve (d.w.z. proportionele) veranderingen. Als gevoeligheidsanalyse zal de LOCF techniek worden gebruikt om ontbrekende data te imputeren als de laatste waarneming post-randomisatie is gedaan.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De overweldigende werkzaamheid en veiligheid van sacubitril/valsartan is aangetoond bij patiënten met chronisch, maar ook acuut gedecompenseerd hartfalen. De effectieve antihypertensieve effecten zijn ook goed gedocumenteerd. De HeartMate 3 (HM3) LVAD heeft de incidentie van pomptrombose en beroertes verminderd, maar ook andere hemocompatibiliteitsgerelateerde voorvallen zoals niet-chirurgische bloedingen, LVAD-gerelateerde problemen zoals de novo aorta insufficiëntie (AI) en rechter ventrikel (RV) falen blijven aandachtspunten en verbeterpunten. Onlangs wees een grote uitkomstenanalyse van het INTERMACS-cohort erop dat bloeddruk extremen tijdens LVAD ondersteuning het risico op bijwerkingen verhogen, gericht op een gemiddelde arteriële druk (MAP) doelstelling van >75 mmHg en <90 mmHg of een Doppler openingsdruk van <105 mmHg in patiënten met pulsatiliteit. Het doel van deze studie is het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van sacubitril/valsartan in HeartMate 3 LVAD patiënten in vergelijking met de standaardzorg voor bloeddruk behandeling in deze populatie. Bovendien stellen we dat sacubitril/valsartan een verdere verlaging van de afterload zou geven in HM3 LVAD patiënten, waardoor de ontlasting van de LV zou verbeteren. Naast een verbeterde bloeddruk controle kan dit worden weerspiegeld door een afname van het NT-proBNP en verbeterde inspanningstolerantie, met mogelijk extra gunstige effecten op RV functie en afname van de novo AI, evenals een verbetering van de nierfunctie. Ten slotte

zou het eerder beschreven effect van angiotensine II-antagonisme het risico op gastro-intestinale bloedingen moeten verminderen, waardoor hemocompatibiliteits-gerelateerde voorvallen worden verminderd.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is om de veiligheid en verdraagbaarheid van sacubitril/valsartan te beoordelen in vergelijking met de standaardbehandeling die wordt gebruikt voor de behandeling van bloeddruk bij patiënten bij wie de HM3 LVAD is geïmplantéerd.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een multicenter, gerandomiseerde, open-label studie met parallelle groepen die is ontworpen om de veiligheid en verdraagbaarheid van sacubitril / valsartan te evalueren in vergelijking met de standaard medische therapie bij LVAD ontvangers.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten zullen tijdens Visit 101 worden toegewezen aan een van de volgende twee behandelarmen. • sacubitril/valsartan in dosisniveau 1 of 2 (24/26 mg of 49/51 mg tweemaal daags, eerste dosis rond 08:00 uur >s ochtends en tweede dosis rond 20:00 uur >s avonds) • standaardzorg die wordt gebruikt voor bloeddrukbehandeling volgens de beste praktijken van het onderzoekscentrum De studiemedicatie zal worden op getitreerd om het MAP doel van >75 mmHg en <90 mmHg (of DOBP/SBP <105 mmHg als Doppler echografiemethode wordt gebruikt vanwege onsuccesvolle meting door de automatische druk manchet en voelbare polsslag). Dosisniveau>s van sacubitril/valsartan: 24/26mg (dosisniveau 1), 49/51mg (dosisniveau 2), 97/103mg (dosisniveau 3)

Inschatting van belasting en risico

De overweldigende werkzaamheid en veiligheid van sacubitril/valsartan is aangetoond bij patiënten met chronisch, maar ook acuut gedecompenseerd hartfalen. De effectieve antihypertensieve effecten zijn ook goed gedocumenteerd. De HeartMate 3 (HM3) LVAD heeft de incidentie van pomptrombose en beroertes verminderd, maar ook andere hemocompatibiliteitsgerelateerde voorvallen zoals niet-chirurgische bloedingen, LVAD-gerelateerde problemen zoals de novo aorta insufficiëntie (AI) en rechter ventrikel (RV) falen blijven aandachtspunten en verbeterpunten. Onlangs wees een grote uitkomstenanalyse van het INTERMACS-cohort erop dat bloeddruk extremen tijdens LVAD ondersteuning het risico op bijwerkingen verhogen, gericht op een gemiddelde arteriële druk (MAP) doelstelling van >75 mmHg en <90 mmHg of een Doppler openingsdruk van <105 mmHg in patiënten met pulsatiliteit. Het doel van deze studie is het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van sacubitril/valsartan in HeartMate 3 LVAD patiënten in vergelijking met de standaardzorg voor bloeddruk behandeling in

deze populatie. Bovendien stellen we dat sacubitril/valsartan een verdere verlaging van de afterload zou geven in HM3 LVAD patiënten, waardoor de ontlasting van de LV zou verbeteren. Naast een verbeterde bloeddruk controle kan dit worden weerspiegeld door een afname van het NT-proBNP en verbeterde inspanningstolerantie, met mogelijk extra gunstige effecten op RV functie en afname van de novo AI, evenals een verbetering van de nierfunctie. Ten slotte zou het eerder beschreven effect van angiotensine II-antagonisme het risico op gastro-intestinale bloedingen moeten verminderen, waardoor hemocompatibiliteits-gerelateerde voorvallen worden verminderd.

Mogelijke risico*s van deelname aan het onderzoek vertegenwoordigen mogelijke bijwerkingen van de gebruikte medicijnen of de diagnostische procedures die binnen het bestek van het onderzoek worden uitgevoerd. In eerdere onderzoeken met sacubitril/valsartan bleken sommige bijwerkingen vaak voor te komen bij proefpersonen (1:10).

- hyperkaliëmie (verhoogde kalium spiegels)
- hypotensie (lage bloeddruk)
- nierfunctie stoornissen

Relatief vaak voorkomende bijwerkingen worden vermeld (1:100-1:10):

- asthenie (lichamelijk zwak gevoel), vermoeidheid, hoesten, duizeligheid, diarree, hypokaliëmie (lage kalium spiegels), hoofdpijn, overgevoelighedsreacties, misselijkheid, orthostatische hypotensie (lage bloeddruk bij het opstaan), nierfalen, syncope.

De minder vaak voorkomende bijwerkingen zijn (1: 1000-1: 100):

- posturele duizeligheid (duizeligheid die optreedt bij het opstaan) en angio-oedeem (plaatselijke zwelling van het hoofd, nek, keel, tong, geslachtsorganen en/of darmen).

In dierstudies (apen) is een verhoogde accumulatie van amyloïde bèta-eiwit, geassocieerd met de ziekte van Alzheimer, gemeld. In eerdere klinische onderzoeken met dit medicijn is bij een groot aantal patiënten geen toename van de incidentie van de ziekte van Alzheimer waargenomen.

De bijwerkingen die gepaard gaan met het gebruik van enkele van de vaker voorgeschreven antihypertensiva, die in verschillende klinische onderzoeken zijn onderzocht, zijn algemeen bekend. De groepen medicijnen die het meest waarschijnlijk zullen worden gebruikt en hun bekende bijwerkingen worden hier vermeld:

1. Angiotensine-converterende enzymremmers (ACEI) / angiotensine-receptorblokkers (ARB):

- verslechtering van de nierfunctie, hypotensie, orthostatische hypotensie, syncope, duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid, huiduitslag, buikpijn, obstipatie, diarree, misselijkheid, braken, bronchitis, hoesten, kortademigheid.
- Tot de veel minder voorkomende bijwerkingen (<1%) behoort ook angio-oedeem.

2. Bètablokkers (vaak en zeer vaak):

- bloedarmoede, hartfalen, bradycardie, hypervolemie, hyperhydratie,

visusstoornissen, droge ogen, oogirritatie, misselijkheid, diarree, braken, dyspepsie, buikpijn, asthenie (vermoeidheid), longontsteking en bronchitis, gewichtstoename en abnormale glykemische controle, hypercholesterolemie, spierpijn, duizeligheid, hoofdpijn, depressie, longoedeem, astma bij gepredisponeerde patiënten, orthostatische hypotensie, perifere stoornissen.

3. Nitraten (vaak en zeer vaak):

- hoofdpijn ("nitraathoofdpijn"), vooral aan het begin van de behandeling, die gewoonlijk verdwijnt na enkele dagen van voortdurende inname, slaperigheid, lichte duizeligheid, zich zwak voelen, duizeligheid bij zitten of opstaan veroorzaakt door een daling van de bloeddruk (orthostatische hypotensie), snel hartritme (tachycardie), flushing.

Diagnostische procedures die tijdens het klinisch onderzoek worden uitgevoerd en die tot een zekere mate van ongemak kunnen leiden, omvatten bloedafnames voor laboratoriumtests, meestal uitgevoerd via de cubitale ader. Het kan pijn op de prikplaats veroorzaken, soms een kleine bloeding. Als u een infectie op de prikplaats ontwikkelt, kunt u worden behandeld met antibiotica volgens het antibiogram van het uitstrijkje van de prikplaats.

Studiepatiënten moeten het studiecentrum bezoeken op de volgende tijdstippen (die gelijk zijn aan de standaard ambulante follow-up tijdstippen van patiënten met hartfalen en een LVAD):

Studie deelname bezoek (V101)

Vervolgbezoek 1 na 2 weken (V102)

Vervolgbezoek 2 na 5 weken (V103)

Vervolgbezoek 3 na 8 weken (V104)

Vervolgbezoek 4 na 3 maanden (V105)

Vervolgbezoek 5 na 6 maanden (V106)

Vervolgbezoek 6 na 9 maanden (V107)

Vervolgbezoek 7 na 12 maanden (V108).

Bij elk bezoek wordt bloed afgenomen (totaal 28,5 ml), wat een potentieel ongemak voor de studiepatiënt vertegenwoordigt in de duur van ongeveer 5 seconden per bezoek (in totaal 40 seconden per patiënt gedurende de gehele duur van het onderzoek). Alle andere onderzoeksprocedures zullen naar verwachting geen ongemak voor de patiënt veroorzaken en vertegenwoordigen standaard ambulante follow-up procedures voor patiënten met hartfalen en een LVAD, met uitzondering van vragenlijsten over de kwaliteit van leven. Studie patiënten zullen worden gevraagd om twee soorten vragenlijsten over kwaliteit van leven in te vullen (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire en EQ-5D-3L-vragenlijst) tijdens studiebezoeken V101, V105, V106 en V108. We verwachten dat het ongeveer 5 minuten duurt voordat de studiepatiënt beide vragenlijsten per bezoek heeft ingevuld.

Contactpersonen

Publiek

University of Zagreb School of Medicine

Palata 3
Zagreb 10000
HR

Wetenschappelijk

University of Zagreb School of Medicine

Palata 3
Zagreb 10000
HR

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 moet worden verkregen voordat handelingen worden verricht.
2. ≥ 18 jaar, man of vrouw
3. Onlangs geïmplanteerde HeartMate 3 LVAD ontvangers, in stabiele toestand en gereed geacht voor ontslag of chronische, stabiele, poliklinische HeartMate 3 LVAD patiënten geïmplantéerd binnen 1 jaar voorafgaand aan studie deelname

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Huidig acuut gedecompenseerd HF (inclusief rechter ventrikel falen) waarvoor therapie met intraveneuze diuretica of vasodilatoren en/of inotrope geneesmiddelen in de afgelopen 48 uren vereist waren
2. Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor sacubitril/valsartan of voor geneesmiddelen van vergelijkbare chemische klassen, patiënten met een bekende voorgeschiedenis van angio-oedeem
3. Patiënten met een gemiddelde bloeddruk ≤ 75 mmHg (systolische bloeddruk, d.w.z. Doppler openingsbloeddruk ≤ 90 mmHg bij pulserende patiënten en gemeten met de Doppler methode) of symptomatische hypotensie
4. eGFR < 30 mL/min/1.73m² zoals berekend met de Modification in Diet in Renal Disease (MDRD) formule bij bezoek 1
5. Patiënten met een serum kalium > 5.4 mmol/L (mEq/L) bij bezoek 1
6. Hemodynamisch instabiele patiënten of patiënten met lopende MCS anders dan LVAD of patiënten met geplande biventriculaire ondersteuning
7. Hemodynamisch significante aortaklep insufficiëntie naar de mening van de onderzoeker
8. Irreversibele eindorgaan dysfunctie
9. Eerder gebruik van sacubitril / valsartan tijdens LVAD-ondersteuning
10. Acuut coronair syndroom, beroerte, transient ischemic attack, hart, carotis of andere grote cardiovasculaire chirurgie, percutane coronaire interventie (PCI) of carotis-angioplastiek binnen 30 dagen voorafgaand aan studie deelname
11. Levensbedreigende of ongecontroleerde ritmestoornissen, inclusief symptomatische of aanhoudende ventriculaire tachycardie en atriumfibrilleren of flutter met een ventriculaire frequentie in rust van > 110 slagen per minuut bij deelname aan de studie
12. Elke chirurgische of medische aandoening die naar de mening van de onderzoeker de patiënt een hoger risico kan opleveren vanwege zijn/haar deelname aan het onderzoek, of die waarschijnlijk verhindert dat de patiënt voldoet aan de vereisten van het onderzoek of het onderzoek voltooit
13. Actieve infectie met hemodynamisch compromis
14. Hemoglobine (Hb) < 8 g/dl
15. Body mass index (BMI) > 45 kg/m²
16. Aangeboren hartziekte
17. Coronaire of halsslagaderziekte of kleplijden die waarschijnlijk een chirurgische of percutane interventie vereist binnen 6 maanden na studie deelname
18. Bewijs van leverziekte zoals bepaald door een van de volgende: SGOT (AST) of SGPT (ALT) waarden die 3x de bovenste normaalwaarde overschrijden, bilirubine > 1.5 mg/dl bij bezoek 1
19. Zwangere of zogende vrouwen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij ze zeer effectieve anticonceptiemethoden gebruiken

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	07-06-2021
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2021
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2019-003888-22-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04103554
CCMO	NL76552.078.21