

Een multicenter, dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd terugtrekkingsonderzoek met parallelle groepen van patiromer voor het beheer van hyperkaliëmie bij proefpersonen die renine-angiotensine-aldosteronsysteemremmers (Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor, RAASi) ontvangen voor de behandeling van hartfalen (DIAMOND)

Gepubliceerd: 30-07-2019 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Bepalen of een behandeling met patiromer bij proefpersonen met hyperkaliëmie tijdens het innemen van RAASi, leidt tot blijvend gebruik van RAASi in overeenstemming met de behandelrichtlijnen voor HF en daarmee tot het verminderen van het ontstaan...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55106

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DIAMOND

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Hyperkaliëmie / te veel kalium in het bloed

Aandoening

Blood potassium increased

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Relypsa, Inc., a Vifor Company

Overige ondersteuning: industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 3B, Hyperkaliëmie, Patiromer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Tijd tot eerste optreden van CV-overlijden of CV-ziekenhuisopname

Secundaire uitkomstmaten

- Het percentage proefpersonen op $\geq 50\%$ van de door de richtlijn aanbevolen streefdosis van ACEi, ARB of ARNi en $\geq 50\%$ van door de richtlijn aanbevolen streefdosis van MRA bij het EoS-bezoek
- Totaal aantal HF-ziekenhuisopnames (of het equivalent in de polikliniek)
- Verandering van de randomisatie in klinische samenvattende score op de Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) bij 8 maanden

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Raadpleeg de achtergrond en rationale in het protocol: paragraaf 1 en 2, pagina 27-30

Zesentwintig (26) miljoen mensen wereldwijd hebben een diagnose van HF. In de update uit 2017 van hun statistieken voor hartziekte en beroerte (Heart Disease and Stroke Statistics) rapporteerde de American Heart Association (AHA) gegevens uit de Nationale gezondheids- en voedingsenquête (National Health and Nutrition Examination Survey) 2011-2014, waarin wordt geschat dat 6,5 miljoen Amerikanen ≥ 20 jaar lijden aan HF. Projecties tonen aan dat met een verbeterde overleving en de vergrijzing van de bevolking, de prevalentie van HF in de VS met 46% zal toenemen van 2012 tot 2030, hetgeen zal leiden tot meer dan 8 miljoen mensen ≥ 18 jaar met HF. Momenteel is HF verantwoordelijk voor bijna 1 miljoen jaarlijkse ziekenhuisopnames in de VS en meer dan 3 miljoen artsbezoeken. Tegen 2030 zal 1 op de 33 Amerikaanse staatsburgers een diagnose van HF hebben. Daarom is het in het openbaar belang dat behandelingen waarvan die cardiovasculair (CV) overlijden verminderen, ziekenhuisopnames voor HF verminderen en de kwaliteit van leven van de patiënt verbeteren, optimaal worden geïmplementeerd.

De HF-mortaliteit blijft groot. Ongeveer 50% van de mensen met een diagnose van HF zal binnen 5 jaar sterven, maar sterftecijfers zijn in de afgelopen 20 jaar verbeterd; dit is vooral gerealiseerd door een praktijkgerichte aanpak voor de behandeling van risicofactoren en comorbiditeiten van HF en door het gebruik van ACEi, BB, MRA, coronaire revascularisatie, implanteerbare cardioverter-defibrillatoren en therapeutische strategieën voor cardiale resynchronisatie.

Bewijs suggereert echter dat deze behandelingen niet zoals aanbevolen in de behandelingsrichtlijnen voor HF worden geïmplementeerd. Gegevens uit het registeronderzoek Get With The Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF) suggereert dat ongeveer 47% van de in het ziekenhuis opgenomen personen bij ontslag met ten minste 1 nieuwe medicatie had moeten starten. In het registeronderzoek GWTG-HF werd(en) in 2008-2013 voorschriftinformatie, indicaties en contra-indicaties verzameld voor ACEi of ARB, BB, MRA, hydralazine/isosorbidedinitraat en antistollingsmiddelen. Er is een berekening gemaakt van het verschil tussen het medicatieregime van een patiënt bij ziekenhuisopname en de aanbevelingen na kwaliteitsmetingen voor HF bij ontslag. Onder 158.922 patiënten met een primaire ontslagdiagnose van HF uit 271 ziekenhuizen werd bij 18,1% van alle patiënten initiatie van ACEi/ARB geïndiceerd, van wie 55,5% bij opname geen ACEi/ARB ontving. BB zijn geïndiceerd bij 20,3%, van wie 50,5% bij opname geen BB ontving, en de start van MRA is geïndiceerd bij 24,1%, van wie 87,4% bij opname geen MRA ontving.

Bij een kwart van de met HF in het ziekenhuis opgenomen patiënten was de start van meer dan 1 medicatie noodzakelijk om te voldoen aan de kwaliteitsmetingen voor HF; een aanzienlijk deel van deze patiënten nam bij opname deze middelen niet, waardoor zij niet in aanmerking kwamen voor de mortaliteits- en morbiditeitsvoordelen van deze behandelingen, die in de HF-behandelingsrichtlijnen aanbevelingen in klasse I verdienden.

De bevindingen uit het registeronderzoek voor hartfalen op de lange termijn (Heart Failure Long-Term Registry) van de European Society of Cardiology waren vergelijkbaar. Bij patiënten met HFrEF werd bij respectievelijk 92,2, 92,7 en 67,0% van de patiënten renine-angiotensinesysteemblokkers, BB en MRA gebruikt. Ongeveer 70% van de patiënten ontving de doeldosis van deze geneesmiddelen niet. Tot de redenen voor het niet naleven of het niet bereiken van de doeldosis met ACEi, ARB of MRA behoorden contra-indicatie of gebrek aan verdraagbaarheid, meestal het gevolg van verergerende nierfunctie, symptomatische hypotensie of hyperkaliëmie. De vermindering van de nierfunctie, in verband met HF, oudere leeftijd en comorbiditeiten als diabetes mellitus, belemmert K⁺uitscheiding en daardoor zijn patiënten met HF vatbaarder voor ontwikkeling van hyperkaliëmie. Bovendien wordt het risico op hyperkaliëmie versterkt door de in de richtlijnen aanbevolen farmacologische behandelingen, waaronder meervoudige neurohormonale antagonisten van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS), vooral als deze in een combinatie worden gebruikt. Epstein et al. 2015, onderzochten renine-angiotensine-aldosteronsysteemremmers (RAASi) dosisniveaus in een Amerikaans patiëntenpopulatie. Ze onderzochten de invloed van hyperkaliëmie op dosering van RAASi en het verband tussen dosisniveaus en klinische resultaten. Patiënten werden geclassificeerd aan de hand van comorbiditeiten (chronische nierziekte (CKD), HF of diabetes) en RAASi-dosisniveau op de indexdatum, bepaald aan de hand van de voorschriftinformatie (supramaximaal = boven etiketdosis, maximaal = etiketdosis, submaximaal = minder dan etiketdosis, of stopzetting). Bij een derde (32,8%) van alle in aanmerking komende proefpersonen trad ten minste 1 hyperkaliëmisches voorval op (serum K⁺ >5,0 mEq/l). Bij proefpersonen met HF en CKD in stadium 3-4 werd in 19% van de gevallen een maximale dosis voorgeschreven, in 64% van de gevallen een submaximale dosis voorgeschreven en in 16% de behandeling met RAASi medicatie stopgezet, op basis van de indexdatum. Uit analyse van de RAASi-dosering voor en na hyperkaliëmievoorvallen is gebleken dat bij een aanzienlijk deel van de proefpersonen de dosis werd veranderd na een episode van verhoogd K⁺ in serum, waarbij de dosisveranderingen vaker optraden na matige tot ernstige hyperkaliëmievoorvallen (serum K⁺ >5,5 mEq/l). Bijna de helft (47%) van de patiënten met een maximaal gedoseerde RAASi werd neerwaarts getitreerd naar een submaximale dosis of zette de RAASi stop na matige tot ernstige hyperkaliëmievoorvallen; bij 38% van de gevallen gebeurde dit na lichte voorvallen. Bij patiënten die submaximale doses van RAASi namen, werden matige tot ernstige hyperkaliëmievoorvallen in 55% van de gevallen gevolgd door onderhoud van de submaximale dosis en in 27% van de gevallen gevolgd door stopzetting; dit in vergelijking met 61% dosisonderhoud na lichte

hyperkaliëmievoorvallen en in 24% stopzetting na lichte voorvallen. Bij bijna 60% van de proefpersonen met HF die RAASi stopzetten, trad een ongewenst resultaat of mortaliteit op, in vergelijking met 52,3% van de patiënten met submaximale doses en 44,3% van de patiënten met maximale doses (alle vergelijkingen $p < 0,05$). Patiënten met submaximale doses of patiënten met een stopgezette RAASi-behandeling lieten consistent slechtere resultaten zien in vergelijking met patiënten met maximale doses, ongeacht comorbiditeitsstatus (CKD, HF, diabetes mellitus) of leeftijd van de patiënt, wat suggereert dat patiënten voordeel kunnen hebben van aanhoudende maximale, door richtlijnen gestuurde geneesmiddeldoses als hyperkaliëmie kan worden beheerd.

Hoewel deze gegevens afkomstig zijn uit een retrospectieve databaseanalyse met vele beperkingen, zijn deze in overeenstemming met andere observationele en retrospectieve onderzoeken waarin melding is gemaakt van een betekenisvol verschil tussen aanbevelingen in richtlijnen en de reële praktijk. De vermindering van dit verschil tussen het aantal patiënten met HFrEF dat volgens de RAASi-richtlijnen in aanmerking komt en het feitelijke aantal dat RAASi ontvangt, kan een mogelijkheid bieden voor het verder verminderen van de CV-mortaliteit, ziekenhuisopnames voor CV-voorvallen (inclusief HF) en gezondheidszorgkosten.

Nieuwe behandelingen voor hyperkaliëmie kunnen een oplossing bieden voor onverdraagbaarheid of contra-indicatie vanwege hyperkaliëmie tijdens het gebruik van RAASi-geneesmiddelen, en deze kunnen bijdragen aan het dichten van deze kloof. Veltassa® (patiromer) voor orale suspensie is een niet-geabsorbeerd, polymeer K+bindmiddel dat is goedgekeurd voor de behandeling van hyperkaliëmie.

Doel van het onderzoek

Bepalen of een behandeling met patiromer bij proefpersonen met hyperkaliëmie tijdens het innemen van RAASi, leidt tot blijvend gebruik van RAASi in overeenstemming met de behandelrichtlijnen voor HF en daarmee tot het verminderen van het ontstaan van het gecombineerd eindpunt van voorvallen van cardiovasculair (CV) overlijden en CV-ziekenhuisopname, vergeleken met placebo.

Onderzoeksopzet

Een prospectief fase 3b multinationaal, multicenter, dubbelblind, placebogecontroleerd, gerandomiseerd terugtrekkingsonderzoek met parallelle groepen, bestaande uit een screening, een tot 12 weken durende inlooffase (alle proefpersonen zijn gestart met patiromer en RAASi, waaronder mineralocorticoïde-receptorantagonist (MRA), geoptimaliseerd) en een gerandomiseerde geblindeerde terugtrekkingsbehandelingsfase.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle ingeschreven proefpersonen zullen tijdens de aanloophase enkelblind worden behandeld met patiomer. Na de aanloophase zullen in aanmerking komende proefpersonen in een verhouding 1:1 worden gerandomiseerd naar behandeling met patiomer of placebo in een dubbelblinde vorm. De aanvangsdosis is 1 pakje/dag. Op basis van de algoritmen voor kaliumbeheer kan patiomer/placebo worden verhoogd met 1 pakje per dag met intervallen van ten minste 1 week (± 3 dagen). Voor proefpersonen die hypokaliëmisch worden, kan patiomer/placebo worden verlaagd tot een minimum van 0 pakjes/dag. De dosering van patiomer/placebo zal 0 pakjes/dag, 1 pakje/dag, 2 pakjes/dag en 3 pakjes/dag (maximale dosis) zijn.

Inschatting van belasting en risico

Zie schema van beoordelingen op pagina 17-18 van het protocol voor meer informatie.

De patiëntenparticipatie in dit onderzoek zal ongeveer 2.5 jaar duren.

Gedurende deze periode zal de patiënt het ziekenhuis ongeveer 13-20 keer bezoeken. Het screeningsbezoek en de behandelbezoeken duren ongeveer 4 uur.

Tijdens deze bezoeken zullen de volgende tests en procedures plaatsvinden:

- lichamelijk onderzoek wordt uitgevoerd en er worden vragen gesteld over de medische geschiedenis.
- ECG's worden gedaan
- gewicht, lengte, bloeddruk, temperatuur en hartslag worden gemeten
- bloed- en urinemonsters zullen worden afgenomen.
- De onderzoeksarts zal bij vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd ook een zwangerschapstest uitvoeren.
- Proefpersonen worden gevraagd een aantal vragenlijsten in te vullen

Mogelijke bijwerkingen die al bekend zijn, zijn beschreven in de IB en patiëntinformatiebrief.

Contactpersonen

Publiek

Relypsa, Inc., a Vifor Company

Cardinal Way 100
Redwood City 94063
US

Wetenschappelijk

Relypsa, Inc., a Vifor Company

Cardinal Way 100
Redwood City 94063
US

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. Proefpersoon geeft schriftelijk geïnformeerde toestemming voorafgaand aan deelname aan het onderzoek
2. Leeftijd van 18 jaar of ouder
3. Huidige klasse II-IV volgens de New York Heart Association (NYHA)
4. Linkerventrieklejectiefractie $\leq 40\%$, gemeten met een echocardiografische, radionuclide, magnetische resonantiebeeldvorming (MRI), angiografische of computertomografische methode in de afgelopen 12 maanden (zonder dat de volgende gemeten ejectiefractie $> 40\%$ is tijdens deze periode)
5. Kreeg een dosis van een bètablokker (BB) voor de behandeling van HF of was niet in staat een BB te verdragen (reden gedocumenteerd)
6. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (estimated glomerular filtration rate, eGFR) ≥ 30 ml/min/1,73 m² bij de screening (op basis van één lokale laboratoriumanalyse van serumcreatinine en berekening met behulp van de vergelijking van de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI); zie sectie 9.2)
7. Hyperkaliëmie bij de screening (gedefinieerd door 2 lokale serum K⁺-waarden van $> 5,0$ mEq/l, elk verkregen met een aparte venapunctie, bijv. één in elke arm of twee aparte venapuncties in dezelfde arm) tijdens de behandeling met ACEi, ARB, ARNi en/of MRA
OF
Normokaliëmie bij de screening (gedefinieerd door 2 lokale serum K⁺-waarden $\geq 4,0$ $\leq 5,0$ mEq/l, elke verkregen met een aparte venapunctie, bijv. één in elke arm of twee aparte venapuncties in dezelfde arm) maar met een voorgeschiedenis

van hyperkaliëmie gedocumenteerd door een serum K⁺-meting uit de gebruikelijke zorg > 5,0 mEq/l tijdens de behandeling met RAASi in de 12 maanden voorafgaand aan de screening, die leidt tot een opvolgend en vaste dosisverlaging of stopzetting van één of meer RAASi

8. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd mogen geen borstvoeding geven, moeten een negatieve zwangerschapstest hebben bij de screening en moeten akkoord gaan met het gebruik van anticonceptie (zie sectie 9.8) gedurende het gehele onderzoek en gedurende 4 weken na afronding van het onderzoek

9. Met ziekenhuisopname voor HF of vergelijkbaar (bijv. bezoek aan de spoedeisende hulp of een polikliniek voor een HF-verslechtering tijdens welke de patiënt intraveneuze medicatie kreeg voor de behandeling van HF) in de 12 maanden voorafgaand aan de screening

a) Zonder atriumfibrilleren bij de screening, BNP-spiegel moet hoger zijn dan 150 pcg/ml (18 pmol/l) of N-terminaal pro b-type BNP (NT-proBNP) moet hoger zijn dan 600 pcg/ml (71 pmol/l)

b) Met atriumfibrilleren bij de screening, BNP-spiegel moet hoger zijn dan 300 pcg/ml (35 pmol/l) of NT-proBNP moet hoger zijn dan 1.200 pcg/ml (142 pmol/l)
OF

Zonder ziekenhuisopname voor HF of vergelijkbaar (bijv. bezoek aan de spoedeisende hulp of een polikliniek voor een HF-verslechtering tijdens de periode waarin de proefpersoon intraveneuze medicatie kreeg voor de behandeling van HF) in de 12 maanden voorafgaand aan de screening

a) Zonder atriumfibrilleren bij de screening, BNP-spiegel moet hoger zijn dan 300 pcg/ml (35 pmol/l) of NT-proBNP moet hoger zijn dan 1.200 pcg/ml (142 pmol/l)

b) Met atriumfibrilleren bij de screening, BNP-spiegel moet hoger zijn dan 600 pcg/ml (71 pmol/l) of NT-proBNP moet hoger zijn dan 2.400 pcg/ml (284 pmol/l)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Huidig acuut gedecompenseerd HF in de 4 weken voorafgaand aan de screening. Proefpersonen die uit het ziekenhuis waren ontslagen voor acute decompensatie van HF meer dan 4 weken voorafgaand aan de screening mogen deelnemen
2. Symptomatische hypotensie of systolische bloeddruk van < 90 mmHg hebben
3. Belangrijke primaire aorta- of mitralisklepaandoeningen hebben (met uitzondering van secundaire mitralisklepinsufficiëntie als gevolg van linker ventriculaire dilatatie)
4. Harttransplantatie of geplande harttransplantatie hebben (d.w.z. staat momenteel op een wachtlijst voor harttransplantatie) tijdens de onderzoeksperiode
5. Diagnose van peripartum of een door chemotherapie veroorzaakte cardiomyopathie of acute myocarditis in de afgelopen 12 maanden
6. Implantatie van een apparaat voor cardiale resynchronisatietherapie in de 4 weken voorafgaand aan de screening

7. Restrictieve, constrictieve, hypertrofische of obstructieve cardiomyopathie
8. Onbehandelde ventriculaire aritmie met syncope in de afgelopen 4 weken
9. Voorgeschiedenis van of huidige diagnose van een ernstige slikstoornis, matig tot ernstige gastroparese of ernstige gastro-intestinale (GI) chirurgie (bijv. bariatrische chirurgie of dikke darm resectie)
10. Een belangrijk CV-voorval in de 4 weken voorafgaand aan de screening, waaronder acuut myocardinfarct, beroerte (of voorbijgaande ischemische aanval), een levensbedreigende atriale of ventriculaire aritmie of gereanimeerde hartstilstand
11. Opmerking: dit exclusie criterium is opgenomen in het nieuwe inclusie criterium 9
12. Leverenzymen (alanine-aminotransferase, aspartaat-aminotransferase) > 5 keer de bovenlimiet van de normaalwaarde bij de screening op basis van lokale laboratoriumwaarden
13. Diagnose of behandeling van een maligniteit in de afgelopen 2 jaar, met uitzondering van huidkanker anders dan melanoom, carcinoom in situ van de cervix, prostaatkanker met een Gleason-score van <7 of een aandoening die zeer waarschijnlijk in een maligniteit gaat veranderen tijdens het onderzoek
14. Aanwezigheid van een aandoening (bijv. drugs-/alcoholmisbruik; acute ziekte) waardoor de proefpersoon, naar het oordeel van de onderzoeker, een onnodig risico loopt of die voorkomt dat de proefpersoon volledig aan de onderzoeksprocedures kan deelnemen, of die mogelijk de kwaliteit van de onderzoeksgegevens in gevaar kan brengen
15. Gebruik van een onderzoeksmiddel voor een niet-goedgekeurde indicatie in de 4 weken voorafgaand aan de screening of maakt op dit moment deel uit van een ander type medisch onderzoek welke als niet wetenschappelijk of medisch compatibel met dit onderzoek wordt beschouwd
16. Bekende overgevoeligheid voor patiomer (RLY5016) of de bestanddelen ervan
17. Opmerking: dit exclusie criterium is gewijzigd en deels opgenomen in exclusie criterium 18
18. Proefpersonen die momenteel behandeld worden met of die één van de volgende medicijnen gebruikt in de 7 dagen vóór de screening: natrium- of calciumpolystyreensulfonaat of natriumzirkoniumcyclosilicaat of patiomer
19. Een medewerker, echtgenoot/echtgenote of familielid is van de sponsor (Relypsa, Vifor Pharma), het onderzoekscentrum of de gecontracteerde onderzoeksorganisatie (contract research organisation, CRO)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	31-01-2020
Aantal proefpersonen:	82
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Veltassa
Generieke naam:	Patiromeer
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-02-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-09-2021
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	EUCTR2018-005030-38-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03888066
CCMO	NL69752.078.19

Resultaten

Einddatum onderzoek: 04-08-2021
Datum resultaten gemeld: 16-08-2022

Datum eerste publicatie onderzoek
01-01-1900