

Een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind, voorvalgestuurd, multicentrisch fase III-hoofdonderzoek met parallelle groepen met betrekking tot klinische resultaten, naar de werkzaamheid en veiligheid van de orale sGC-stimulator vericiguat bij proefpersonen met hartfalen met een verminderde ejectiefractie (HFrEF) * wereldwijd onderzoek naar vericiguat bij proefpersonen met hartfalen met een verminderde ejectiefractie (VICTORIA)

Gepubliceerd: 01-09-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Primair: Het evalueren van de werkzaamheid van de orale stimulator van oplosbaar guanylaatcyclase (soluble guanylate cyclase, sGC) MK-1242 (vericiguat) in vergelijking met placebo tegen een achtergrond van standaardzorg wat betreft het verlengen van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47015

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

hartfalen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hartfalen, Vericiguat

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Tijd tot eerste optreden van de samenstelling van CV overlijden of
ziekenhuisopname voor HF

Secundaire uitkomstmaten

- Tijd tot CV overlijden
- Tijd tot eerste ziekenhuisopname voor HF
- Tijd tot totale ziekenhuisopnamen voor HF (eerste en herhaalde)
- Tijd tot het eerste optreden van de samenstelling van mortaliteit door alle
oorzaken of ziekenhuisopname voor HF
- Tijd tot mortaliteit door alle oorzaken

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hartfalen is een hoofdoorzaak van cardiovasculaire (CV) morbiditeit en mortaliteit en vormt wereldwijd een belangrijk volksgezondheidsprobleem. In de 51 landen, met een bevolking van > 900 miljoen, die worden vertegenwoordigd door de European Society of Cardiology (ESC), zijn er ten minste 15 miljoen patiënten met HF.

De NO-sGC-cGMP-route is een relevant mechanisme bij HF dat niet wordt getarget door neurohumorale antagonisten. Deficiëntie in van sGC afgeleid cGMP veroorzaakt myocarddisfunctie en verminderde endotheelafhankelijke regulatie van de vaattonus, inclusief in de myocardiale microcirculatie. Herstel van toereikende sGC*cGMP-signalering blijkt een belangrijk doelwit bij HF te zijn. Eerdere pogingen om cGMP te verhogen blijven beperkt. De langetermijneffecten van nitraten en exogene NO-donoren worden beperkt door tolerantie, en ze veroorzaken endotheeldisfunctie, oxidatieve stress en de afgifte van endotheline-1.

Een nieuwe groep sGC-stimulatoren stimuleert direct de NO-receptor sGC met een tweeledig werkingsmechanisme. Ze sensibiliseren sGC voor endogeen NO door de NO-sGC-binding te stabiliseren, en stimuleren ook direct sGC via een andere bindingsplaats, onafhankelijk van NO. Hun regionale vaatactiviteit en mogelijke directe myocardiale effecten zijn onafhankelijk van biotransformatie en kunnen daarom een geavanceerde verdraagbare optie opleveren om cGMP-signalering bij HF te herstellen.

Vericiguat is een nieuwe orale stimulator van oplosbaar guanylaatcyclase (soluble guanylate cyclase, sGC) die in ontwikkeling is voor chronisch HF.

Doel van het onderzoek

Primair:

Het evalueren van de werkzaamheid van de orale stimulator van oplosbaar guanylaatcyclase (soluble guanylate cyclase, sGC) MK-1242 (vericiguat) in vergelijking met placebo tegen een achtergrond van standaardzorg wat betreft het verlengen van de tijd tot eerste optreden van de samenstelling van CV overlijden of ziekenhuisopname voor HF bij proefpersonen met HFrEF.

Secundair:

Het evalueren van de werkzaamheid van MK-1242 (vericiguat) wat betreft het verlengen van de tijd tot:

- CV overlijden in vergelijking met placebo.
- eerste ziekenhuisopname voor HF in vergelijking met placebo.
- totale ziekenhuisopnamen voor HF (eerste en herhaalde) in vergelijking met placebo.
- het eerste optreden van de samenstelling van mortaliteit door alle oorzaken of ziekenhuisopname voor HF in vergelijking met placebo.

- mortaliteit door alle oorzaken in vergelijking met placebo.
Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van MK-1242 (vericiguat).

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicentrisch, dubbelblind, voorvalgestuurd onderzoek met parallelle groepen naar MK-1242 (vericiguat) bij proefpersonen met hartfalen met verminderde ejectiefractie (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Groep 1: Vericiguat 10 mg (getitreerd vanuit 2,5 mg, tot 5 mg, en tot 10 mg), tegen een achtergrond van standaardzorg
Groep 2: Placebo, tegen een achtergrond van standaardzorg

Inschatting van belasting en risico

Patiënten nemen dagelijks het onderzoeksmiddel of placebo in, en zullen de arts elke 2 weken (tot 1 maand) en daarna elke 4 maanden bezoeken. Bij drie bezoeken zal een lichamelijk onderzoek gedaan worden, en bij vijf bezoeken wordt bloed afgenomen (volume 4 * 39 ml per bezoek). Patiënten zullen ook elektronische vragenlijsten invullen (EQ5D-5L, KCCQ) bij bezoek 2, 4 t/m7, daarna elk jaar en bij het Einde behandeling bezoek.

De patiënt kan mogelijk lichamelijk en/of psychisch ongemak ondervinden bij de procedures die tijdens de bezoeken gedaan worden, zoals bloedafname en ECG.

Contactpersonen

Publiek

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39
Haarlem 2031 BN
NL

Wetenschappelijk

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39
Haarlem 2031 BN

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)

Om in aanmerking te komen voor deelname aan dit onderzoek moet de proefpersoon aan de volgende voorwaarden voldoen:

1. Schriftelijk geïnformeerde toestemming voor het onderzoek geven. De proefpersoon kan ook toestemming geven voor toekomstig biomedisch onderzoek. De proefpersoon mag evenwel deelnemen aan het hoofdonderzoek zonder deel te nemen aan toekomstig biomedisch onderzoek.
2. Mannelijk of vrouwelijk in de leeftijd van 18 jaar of ouder zijn op de dag van ondertekening van het toestemmingsformulier.
3. Een voorgeschiedenis van chronisch HF (NYHA klasse II-IV) op standaardtherapie hebben vóór de kwalificerende HF-decompensatie.
4. Binnen 6 maanden vóór randomisatie een ziekenhuisopname voor HF hebben ondergaan of binnen 3 maanden vóór randomisatie behandeling met IV diuretica voor HF (zonder ziekenhuisopname) hebben gekregen.
5. Als volgt gehalten van natriuretisch peptide in de hersenen (brain natriuretic peptide, BNP) of NT-proBNP hebben binnen 30 dagen vóór randomisatie:

NT-proBNP BNP

Sinusritme * 1000 pg/ml * 300 pg/ml

Atriumfibrilleren * 1600 pg/ml * 500 pg/ml

6. Een linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) van < 45% hebben, binnen 12 maanden vóór randomisatie bepaald met behulp van welke methode ook (meest recente meting moet worden gebruikt voor het bepalen van de geschiktheid).

7. Aan een van de volgende criteria voldoen:

a) De proefpersoon is een man.

b) De proefpersoon is een vrouw die niet tot voortplanting in staat is, of een vrouw die tot voortplanting in staat is en toezegt zwangerschap te zullen voorkomen tijdens de

behandeling met onderzoeksgeneesmiddel en gedurende 14 dagen na de laatste toediening daarvan, door aanvaardbare anticonceptiemethoden te gebruiken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

De proefpersoon moet worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek als op de proefpersoon het volgende van toepassing is:

1. Is ten tijde van de randomisatie klinisch instabiel, zoals gedefinieerd aan de hand van:
 - a. Toediening van een intraveneuze behandeling binnen 24 uur vóór randomisatie, en/of
 - b. Systolische bloeddruk (SBP) < 100 mmHg of symptomatische hypotensie.
2. Heeft gelijktijdig of verwacht gebruik van langwerkende nitraten of NO-donoren, waaronder isosorbidedinitraat, isosorbide-5-mononitraat, penta-erytritoltetranitraat, nicorandil of transdermale nitroglycerine (NTG)-pleister, en molsidomine.
3. Heeft gelijktijdig gebruik of verwacht gebruik van remmers van fosfodiësterase type 5 (phosphodiësterase type 5, PDE5), zoals vardenafil, tadalafil en sildenafil.
4. Heeft gelijktijdig gebruik of verwacht gebruik van een sGC-stimulator zoals riociguat.
5. Heeft een bekende allergie of gevoeligheid voor een sGC-stimulator.
6. Wacht op harttransplantatie (United Network for Organ Sharing klasse 1A / 1B of equivalent), krijgt continue IV infusie van een inotropisch middel of heeft een geïmplanterd ventriculair hulpparaat/verwacht dit te krijgen.

Cardiale comorbiditeit

7. Heeft primaire valvulaire hartziekte waarvoor chirurgie of een interventie vereist is, of heeft minder dan 3 maanden geleden een valvulaire operatie of interventie ondergaan.
8. Heeft hypertrofische obstructieve cardiomyopathie.
9. Heeft acute myocarditis, amyloïdose, sarcoïdose, Takotsubo-cardiomyopathie.
10. Heeft cardiomyopathie na een harttransplantatie.
11. Heeft door tachycardie geïnduceerde cardiomyopathie en/of ongecontroleerde tachyritmie.
12. Heeft acuut coronair syndroom (instabiele angina, non-ST-elevatie-myocardinfarct [NSTEMI], of ST-elevatie-myocardinfarct [STEMI]) of coronaire revascularisatie (coronaire arterie-bypasstransplantatie [CABG] of percutane coronaire interventie [PCI]) binnen 60 dagen vóór de randomisatie, of een indicatie voor coronaire revascularisatie ten tijde van de randomisatie.
13. Heeft binnen 60 dagen vóór de randomisatie symptomatische stenose van de arteria carotis, transiënte ischemische aanval (TIA) of beroerte.
14. Heeft een complexe aangeboren hartziekte.
15. Heeft actieve endocarditis of constrictieve pericarditis.

Non-cardiale comorbiditeit

16. Heeft een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (estimated glomerular filtration rate, eGFR), berekend op basis van de Modification of Diet in Renal Disease-(MDRD)-vergelijking, < 15 ml/min/1,73 m², of heeft chronische dialyse.
17. Heeft ernstige leverinsufficiëntie zoals met hepatische encefalopathie.
18. Heeft een maligniteit of andere non-cardiale aandoening die de levensverwachting tot < 3 jaar beperkt.

19. Heeft thuis continu zuurstof nodig voor ernstige longziekte.
20. Heeft huidig alcohol- en/of drugsmisbruik.
21. Heeft * 30 dagen vóór de randomisatie deelgenomen aan een ander interventioneel klinisch onderzoek en behandeling met een ander onderzoeksproduct, of is van plan tijdens de duur van dit onderzoek aan een ander onderzoek deel te nemen.
22. Heeft een psychische of wettelijke diskwalificering en is niet in staat geïnformeerde toestemming te geven.
23. Heeft een medische stoornis, aandoening of voorgeschiedenis daarvan die, naar de mening van de onderzoeker, het vermogen van de proefpersoon om deel te nemen aan het onderzoek of het onderzoek te voltooien, zou kunnen verminderen.
24. Is zelf personeelslid van het onderzoekscentrum of van de sponsor en is direct betrokken bij dit onderzoek, of heeft een naast familielid (bv. echtgenoot/echtgenote, ouder/wettelijk voogd, broer/zus of kind) dat dat is.
25. Heeft interstitiële longziekte.
26. Is zwanger of geeft borstvoeding of is van plan tijdens het verloop van het onderzoek zwanger te raken of borstvoeding te geven.

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:	06-12-2016
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam: NA
Generieke naam: vericiguat

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-09-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-10-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-12-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-09-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-12-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-12-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-02-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	06-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-01-2019
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	ID
EudraCT	EUCTR2016-000671-25-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02861534
CCMO	NL58589.056.16