

1.1. SYNOPSIS

Tytuł	Wpływ sakubitrylu/walsartanu w porównaniu z ramiprylem na przebudowę i funkcję lewej komory u pacjentów z niewydolnością serca o etiologii niedokrwiennej i pośredniej frakcji wyrzutowej.
Opis badania	Pacjenci z niewydolnością serca z pośrednią frakcją wyrzutową (HFmrEF) spełniający kryteria włączenia i nie spełniający kryteriów wyłączenia będą leczeni w ramach tego prospektywnego, wieloośrodkowego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego aktywnie badania. W pierwszym etapie pacjenci zostaną poddani fazie pojedynczej zaślepionej próby, w której zostanie dostosowana u nich docelowa dawka ramiprylu (5 mg dwa razy na dobę), a następnie zostaną poddani fazie pojedynczej zaślepionej próby, w której zostanie dostosowana u nich docelowa dawka sakubitrylu/walsartanu (najpierw 100 mg a następnie 200 mg dwa razy na dobę). W efekcie, pacjenci tolerujący oba leki w docelowych dawkach zostaną przydzieleni losowo w stosunku 1:1 do grupy stosującej albo ramipryl w dawce 5 mg dwa razy na dobę albo sakubitryl/walsartan w dawce 200 mg dwa razy na dobę. Leczenie będzie trwało 12 miesięcy.
Cele badania	Celem badania jest ocena wpływu sakubitrylu/walsartanu w porównaniu z ramiprylem na przebudowę i funkcję lewej komory u pacjentów z HFmrEF o etiologii niedokrwiennej.
	Pierwszorzędowy cel badania: Ocena wpływu sakubitrylu/walsartanu w porównaniu z ramiprylem na zmianę objętości końcowo-skurczowej lewej komory zmierzonej metodą rezonansu magnetycznego (MRI) u pacjentów z HFmrEF o etiologii niedokrwiennej w okresie 12 miesięcznej terapii.
	Drugorzędowe cele badania: 1. Ocena wpływu sakubitrylu/walsartanu w porównaniu z ramiprylem na zmianę objętości końcowo-rozkurczowej lewej komory zmierzonej metodą MRI u pacjentów z HFmrEF o etiologii niedokrwiennej w okresie 12 miesięcznej terapii. 2. Ocena wpływu sakubitrylu/walsartanu w porównaniu z ramiprylem na zmianę zindeksowanych wartości objętości końcowo-skurczowej i końcowo-rozkurczowej lewej komory zmierzonych metodą MRI u pacjentów z HFmrEF o etiologii niedokrwiennej w okresie 12 miesięcznej terapii. 3. Ocena wpływu sakubitrylu/walsartanu w porównaniu z ramiprylem na zmianę frakcji wyrzutowej lewej komory zmierzonej metodą MRI u pacjentów z HFmrEF o etiologii niedokrwiennej w okresie 12 miesięcznej terapii. 4. Ocena wpływu sakubitrylu/walsartanu w porównaniu z ramiprylem na wystąpienie punktu końcowego złożonego ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwszej hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z HFmrEF o etiologii niedokrwiennej w okresie 12 miesięcznej terapii. 5. Ocena wpływu sakubitrylu/walsartanu w porównaniu z ramiprylem na wystąpienie punktu końcowego złożonego ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwszej lub kolejnej hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z HFmrEF o etiologii niedokrwiennej w okresie 12 miesięcznej terapii.

A. Hantke

	<p>6. Ocena wpływu sakubitrylu/walsartanu w porównaniu z ramiprylem na wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z HFmrEF o etiologii niedokrwiennej w okresie 12 miesięcznej terapii.</p> <p>7. Ocena wpływu sakubitrylu/walsartanu w porównaniu z ramiprylem na wystąpienie pierwszej hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z HFmrEF o etiologii niedokrwiennej w okresie 12 miesięcznej terapii.</p> <p>8. Ocena wpływu sakubitrylu/walsartanu w porównaniu z ramiprylem na wystąpienie pierwszej lub kolejnej hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z HFmrEF o etiologii niedokrwiennej w okresie 12 miesięcznej terapii.</p> <p>9. Ocena wpływu sakubitrylu/walsartanu w porównaniu z ramiprylem na czas do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwszej hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z HFmrEF o etiologii niedokrwiennej w okresie 12 miesięcznej terapii.</p> <p>10. Ocena wpływu sakubitrylu/walsartanu w porównaniu z ramiprylem na wystąpienie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny u pacjentów z HFmrEF o etiologii niedokrwiennej w okresie 12 miesięcznej terapii.</p>
	<p>Cele w ocenie bezpieczeństwa:</p> <p>1. Ocena wpływu sakubitrylu/walsartanu w porównaniu z ramiprylem na wystąpienie hipotonii (objawowej lub z ciśnieniem skurczowym <95 mmHg).</p> <p>2. Ocena wpływu sakubitrylu/walsartanu w porównaniu z ramiprylem na wystąpienie hiperkaliemii (>5,4 mmol/L).</p> <p>3. Ocena wpływu sakubitrylu/walsartanu w porównaniu z ramiprylem na wystąpienie lub zaostrzenie niewydolności nerek (eGFR <30 ml/min/1,73 m² lub spadek eGFR w stosunku do wizyty W1 lub W2 o więcej niż 25%).</p>
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu będzie zmiana objętości końcowo-skurczowej lewej komory w ciągu 12 miesięcy leczenia zmierzona za pomocą rezonansu magnetycznego.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe obejmują:</p> <p>1. Zmianę objętości końcowo-rozkurczowej lewej komory zmierzonej metodą MRI u pacjentów z HFmrEF o etiologii niedokrwiennej w okresie 12 miesięcznej terapii.</p> <p>2. Zmianę zindeksowanych objętości końcowo-skurczowej i końcowo-rozkurczowej lewej komory zmierzonych metodą MRI u pacjentów z HFmrEF o etiologii niedokrwiennej w okresie 12 miesięcznej terapii.</p> <p>3. Zmianę frakcji wyrzutowej lewej komory zmierzonej metodą MRI u pacjentów z HFmrEF o etiologii niedokrwiennej w okresie 12 miesięcznej terapii.</p> <p>4. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwszą hospitalizację z powodu HF u pacjentów z HFmrEF o etiologii niedokrwiennej w okresie 12 miesięcznej terapii.</p> <p>5. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwszą lub kolejną hospitalizację z powodu HF u pacjentów z HFmrEF o etiologii niedokrwiennej w okresie 12 miesięcznej terapii.</p> <p>6. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z HFmrEF o etiologii niedokrwiennej w okresie 12 miesięcznej terapii.</p> <p>7. Pierwszą hospitalizację z powodu HF u pacjentów z HFmrEF o etiologii niedokrwiennej w okresie 12 miesięcznej terapii.</p> <p>8. Pierwszą lub kolejną hospitalizację z powodu HF u pacjentów z HFmrEF o etiologii niedokrwiennej w okresie 12 miesięcznej terapii.</p>

A. M. Catterall

	<p>9. Liczbę dni do wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwszej hospitalizacji z powodu HF u pacjentów z HFmrEF o etiologii niedokrwiennej w okresie 12 miesięcznej terapii.</p> <p>10. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny u pacjentów z HFmrEF o etiologii niedokrwiennej w okresie 12 miesięcznej terapii.</p>
	<p>Punkty końcowe w ocenie bezpieczeństwa:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wystąpienie hipotonii objawowej lub z ciśnieniem skurczowym <95 mmHg. 2. Wystąpienie hiperkaliemii >5,4 mmol/L. 3. Wystąpienie niewydolności nerek z eGFR <30 ml/min/1,73 m² lub zaostrenie niewydolności nerek ze spadkiem eGFR w stosunku do wizyty W1 lub W2 o więcej niż 25%.
Badana populacja	666 pacjentów, obu płci, powyżej 18 r.ż., z HFmrEF o etiologii niedokrwiennej, objawami HF w klasie II-IV według New York Heart Association, podwyższonym poziomem peptydów natriuretycznych w osoczu i frakcją wyrzutową lewej komory wynoszącą 40-49%.
Faza badania	III faza
Kryteria włączenia	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pisemna zgodna na udział w badaniu wyrażona przed przeprowadzeniem jakichkolwiek procedur związanych z badaniem. 2. Wiek 18 lat i więcej. 3. Objawowa HF w klasie II do IV wg NYHA o etiologii niedokrwiennej. 4. Frakcja wyrzutowa lewej komory w momencie wizyty przesiewowej w przedziale 40-49%. 5. Podwyższone stężenie peptydu natriuretycznego NT-proBNP ≥125 pg/ml. 6. Cechy strukturalnej/czynnościowej choroby mięśnia lewej komory. 7. Optymalna farmakoterapia ACEI lub ARB oraz beta-blokerem o ile nie są przeciwwskazane.
Główne kryteria wyłączenia	<ol style="list-style-type: none"> 1. Historia nadwrażliwości lub alergii na którykolwiek z badanych leków lub leków podobnych klas chemicznych, ACEI, ARB lub inhibitorów neprylizyny. 2. Wcześniejsza historia nietolerancji na zalecane dawki docelowe ACEI lub ARB. 3. Znana historia obrzęku naczynioruchowego. 4. Wymóg jednoczesnego leczenia ACEI i ARB. 5. Ostra niewyrównana HF przebyta w ciągu 6 tygodni przed wizytą przesiewową. 6. Objawowe niedociśnienie skurczowe ciśnienie krwi <100 mmHg na wizycie przesiewowej. 7. Obecne lub poprzednie leczenie sakubitrylem/walsartanem. 8. Szacowany klirens kreatyniny <30 ml/min/1,73m² podczas wizyty przesiewowej. 9. Potas w surowicy >5,2 mmol/L podczas wizyty przesiewowej. 10. Ostry zespół wieńcowy lub planowa rewaskularyzacja przebyta w ciągu 6 tygodni przed wizytą przesiewową. 11. Udar mózgu, przemijający atak niedokrwienności, angioplastyka tętnic szyjnych, operacja serca lub inne poważne operacje sercowo-naczyniowe w ciągu 3 miesięcy przed wizytą przesiewową. 12. Wszczepienie kardiowertera defibrylatora, kardiostymulatora lub urządzenia do terapii resynchronizującej niekompatybilnych z MRI. 13. Utrwalone migotanie przedsionków.

 A. Mantop

Ośrodki w badaniu	W badaniu będą uczestniczyć doświadczone polskie ośrodki zajmujące się leczeniem pacjentów z niewydolnością serca. Wyjściowo w rekrutacji w badaniu mają uczestniczyć 3 polskie ośrodki. Ośrodek w Lund w Szwecji ma pełnić funkcję doradczą i konsultacyjną. Liczba ośrodków w trakcie badania może zostać zwiększona.
Badana interwencja	12-miesięczne losowo przydzielone leczenie albo ramiprylem w dawce 5 mg dwa razy na dobę albo sakubitryl/walsartan w dawce 200 mg dwa razy na dobę.
Czas trwania badania	60 miesięcy
Czas udziału pacjenta w badaniu	15 miesięcy

KIEROWNIK
Działu Badań

mgr Ewa Gąsior

INSPEKTOR
Działu Badań

dr inż. Angelika Manterys