

# Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 2/3-onderzoek ter beoordeling van het effect van GS 6615 op de inspanningscapaciteit bij proefpersonen met symptomatische hypertrofische cardiomyopathie

Gepubliceerd: 17-12-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is:\* Beoordeling van het effect van GS 6615 op de inspanningscapaciteit, zoals gemeten aan de hand van de VO2-piek die wordt bereikt tijdens een cardiopulmonale inspanningstest (CPET) bij proefpersonen met...

|                             |                                       |
|-----------------------------|---------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                       |
| <b>Type aandoening</b>      | Hart- en vaatandoeningen, congenitaal |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                 |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON42173

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

GS-US-361-1157

### Aandoening

- Hart- en vaatandoeningen, congenitaal

### Synoniemen aandoening

hartfalen, hartspierziekte

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Gilead Sciences

**Overige ondersteuning:** Gilead Sciences;Inc.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Cardiale late binnenwaarts gerichte natriumstroom (INa) remmer, Symptomatische hypertrofische cardiomyopathie

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Veiligheid: De beoordeling van de veiligheid zal plaatsvinden op basis van de incidentie van ongewenste voorvallen die zich tijdens de behandeling voordoen (onder andere nieuwe bevindingen bij het lichamelijk onderzoek in vergelijking met de uitgangssituatie), overlijden, terechte interventie van de ICD (schok of stoppen van tachycardie) bij proefpersonen met een ICD, en klinisch significante afwijkingen in de lichaamsfuncties, laboratoriumparameters, aritmieelast en ecg-variabelen.

Werkzaamheid: Het primaire eindpunt van dit onderzoek is de verandering in VO2 max tussen screening (baseline) en week 24.

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten van dit onderzoek zijn:

- \* Verandering in MLHFQ in week 24 ten opzichte van de uitgangssituatie.
- \* Verandering in inspanningstijd op de lopende band in week 24 ten opzichte van de uitgangssituatie.
- \* Verandering in VO2 max in week 12 ten opzichte van de uitgangssituatie.
- \* Verandering in MLHFQ in week 12 ten opzichte van de uitgangssituatie.

\* Verandering in inspanningstijd op de loopband in week 12 ten opzichte van de uitgangssituatie.

Exploratieve eindpunten van dit onderzoek zijn:

\* Veranderingen in aritmielast (premature ventrikelcomplexen, niet-aanhoudende ['non-sustained'] ventrikeltachycardie, paroxismaal atriumfibrilleren) tussen de uitgangssituatie van 14 dagen (vóór randomisatie) en de perioden na de uitgangsmeting (na randomisatie) (ZIO® XT Patch).

\* Veranderingen in diastolische functie, systolische functie, dynamische obstructie en dikte van de linker ventrikelwand tussen de uitgangssituatie en week 12, en tussen de uitgangssituatie en week 24.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Hypertrofische cardiomyopathie (HCM) is een erfelijke cardiale aandoening die optreedt bij ongeveer 1 op 500 mensen in de algemene bevolking. De ziekte wordt meestal veroorzaakt door autosomaal dominante mutaties in genen die coderen voor contractiele componenten van de cardiale sarcomeer.

Er zijn geen goedgekeurde geneesmiddelen voor de behandeling van HCM. De ontwikkeling van nieuwe evidence-based behandelingen voor HCM werd geïdentificeerd in 2010 als een dringende behoefte door de Working Group van het National Heart Lung and Blood Institute voor "Onderzoeks Prioriteiten in hypertrofische cardiomyopathie".

GS-6615 is een nieuwe chemische entiteit en een krachtige en selectieve remmer van de cardiale late binnenwaarts gerichte natriumstroom (INa), dat wordt ontwikkeld door Gilead Sciences, Inc (Gilead) voor de behandeling van symptomatische HCM.

De uitkomst van het onderzoek zal bepalen of GS-6615 werkzaam en veilig is voor de behandeling van patienten met symptomatische HCM.

### Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is:

- \* Beoordeling van het effect van GS 6615 op de inspanningscapaciteit, zoals gemeten aan de hand van de VO<sub>2</sub>-piek die wordt bereikt tijdens een cardiopulmonale inspanningstest (CPET) bij proefpersonen met symptomatische hypertrofische cardiomyopathie (HCM).

De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- \* Beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van GS-6615 bij proefpersonen met symptomatische HCM.
- \* Beoordeling van het effect van GS-6615 op de kwaliteit van leven zoals gemeten door middel van de vragenlijst 'Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire' (MLHFQ).
- \* Beoordeling van het effect van GS-6615 op de duur van de inspanningstest op de loopband tijdens een CPET.

De exploratieve doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- \* Beoordeling van het effect van GS-6615 op aritmieelast (premature ventrikelcomplexen, niet-aanhoudende ['non-sustained'] ventrikeltachycardie, paroxismaal atriumfibrilleren)
- \* Beoordeling van het effect van GS-6615 op echocardiografisch gemeten diastolische functie, systolische functie, dynamische obstructie en dikte van de linker ventrikelwand.
- \* Beoordeling van het effect van GS-6615 op prognostische biomarkers van overbelasting van de myocardwand (NT-proBNP) en microvasculaire ischemie ('high-sensitive' troponine T [hsTnT]).
- \* Beoordeling van het effect van GS-6615 op parameters van het elektrocardiogram (ECG).

## Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, wereldwijd multicenter-onderzoek ter beoordeling van het effect van GS-6615 op de inspanningscapaciteit bij proefpersonen met symptomatische HCM.

Proefpersonen die in aanmerking komen voor deelname zullen worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar ofwel een groep met een enkele oplaaddosis van 30 mg GS-6615 gevolgd door een dagelijkse onderhoudsdosis van 3 mg tot week 12 en vanaf week 12 tot ten minste week 24 een dagelijkse onderhoudsdosis GS-6615 van 6 mg, ofwel een groep met een overeenkomstige placebo. Stratificatie van de randomisatie vindt plaats naar geslacht en naar leeftijd (\* 50 jaar en < 50 jaar).

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen die in aanmerking komen voor deelname zullen worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar ofwel een groep met een enkele oplaaddosis van 30 mg

GS-6615 gevolgd door een dagelijkse onderhoudsdosis van 3 mg tot week 12 en vanaf week 12 tot ten minste week 24 een dagelijkse onderhoudsdosis GS-6615 van 6 mg, ofwel een groep met een overeenkomstige placebo.

## **Inschatting van belasting en risico**

De proefpersonen zullen de volgende procedures moeten ondergaan:

- Lichamelijk onderzoek & lichaamsfuncties \* iedere visite
- Vragenlijst (MLHFQ) \* 3x
- Maken van een hartfilmpje (ecg) \* iedere visite
- Cardiopulmonale inspanningstest (CPET) \* 2x
- Echo \* 4x
- Bloedmonster \* iedere visite
- Urinemonsters \* iedere visite (behalve randomisatievisite)
- Zwangerschapstest voor vrouwelijke proefpersonen \* iedere visite
- Optionele bloedafname voor farmacogenomisch monster \* 1x
- Plaatsing van ZIO® XT Patch volgende 14 dagen \* 3x

De bijwerkingen die in verband met GS-6615 zijn gemeld omvatten abnormale dromen, sufheid, \*s nachts vaker moeten plassen, gespannen gevoel, vermoeidheid, zweten, hoofdpijn misselijkheid en overgeven, diarree, duizeligheid, verhoogd libido, infectie van de bovenste luchtwegen en tijdelijke verhoging van leverenzymen (vast te stellen met bloedonderzoek gericht op de leverfunctie). Er zijn geen ernstige of hevige bijwerkingen gemeld in verband met het gebruik van GS-6615.

Daarnaast lopen de deelnemers kleine risico's door de procedures die ze moeten ondergaan; bloedafname, ECG, ECHO, ZIO® XT Patch, CPET.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Gilead Sciences

Lakeside Drive 333  
Foster City, California 94404  
US

### **Wetenschappelijk**

Gilead Sciences

Lakeside Drive 333

## 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) In staat zijn een formulier voor schriftelijke toestemming te begrijpen en te ondertekenen. Deze toestemming moet voor aanvang van de onderzoeksprocedures worden verkregen.
- 2) Mannen en vrouwen van 18 tot en met 65 jaar
- 3) Vastgestelde diagnose 'hypertrofische cardiomyopathie', gedefinieerd volgens de standaardcriteria als een maximale dikte van de linker ventrikelwand van  $\geq 15$  mm bij de aanvankelijke diagnose in afwezigheid van andere afwijkingen met betrekking tot de drukbelasting waaruit de waargenomen mate van hypertrofie te verklaren is
- 4) Inspanningssymptomen waaronder ten minste één van de volgende:
  - a) New York Heart Association (NYHA)-klasse  $\geq$  II dyspneu
  - b) Canadian Cardiovascular Society (CCS)-klasse  $\geq$  II angina
- 5) VO<sub>2</sub>max bij screening (uitgangswaarde)  $< 75\%$  van de voorspelde waarde op basis van leeftijd, geslacht en lichaamsbouw volgens de formule van Wasserman Hansen (bijlage 4), bevestigd door de onderzoeker
- 6) In staat een cardiopulmonale inspanningstest (CPET) op een loopband uit te voeren
- 7) Hemodynamisch stabiel bij zowel het screenings- als het randomisatiebezoek, gedefinieerd als volgt: systolische bloeddruk  $\leq 90$  mm Hg, hartslag  $\leq 100$  slagen/min, en geen circulatoire ondersteuning of intraveneuze behandeling met diuretica of vasoactieve geneesmiddelen nodig
- 8) Mannelijke proefpersonen en vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd die heteroseksuele geslachtsgemeenschap hebben dienen erin toe te stemmen (een) in het protocol gespecificeerde anticonceptiemethode(n) te gebruiken zoals beschreven in bijlage 8

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

- 1) Bekende aortaklepstenose (matig of ernstig), bevestigd door middel van echocardiografie
- 2) Bekende coronaire hartziekte (gedefinieerd als \* 50% stenose in \* 1 epicardiale kransslagader)
- 3) Systolische disfunctie van het linker ventrikel (ejectiefractie < 50%), bekend of tijdens het screeningsbezoek vastgesteld
- 4) Bekende matige of ernstige chronische obstructieve longziekte (gedefinieerd als FEV1 < 80% van de voorspelde waarde)
- 5) Bekende matige of ernstige restrictieve longziekte (gedefinieerd als een totale longcapaciteit < 70% van de voorspelde waarde)
- 6) Recente ingreep voor septumreductie (d.w.z. chirurgische septummyectomie of septumablatie door middel van alcohol) minder dan zes maanden vóór screening of het gepland staan van een dergelijke procedure tijdens het onderzoek
- 7) Atriumfibrilleren op 12-afleidingen ecg bij screening of vastgesteld tijdens het randomisatiebezoek. Proefpersonen met paroxysmaal atriumfibrilleren bij wie het sinusritme is hersteld, kunnen op een latere datum opnieuw worden gescreend.
- 8) Bekende of vermoede infiltratieve myocardaandoeningen of glycogeen-stapelingsziekte
- 9) Body Mass Index (BMI) \* 36 kg/m<sup>2</sup>
- 10) Ernstig verminderde nierfunctie bij screening (gedefinieerd als een geschatte GFR van < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zoals berekend volgens de 'modification of diet in renal disease' (MDRD)-formule in het centraal laboratorium)
- 11) Abnormale leverfunctietest bij screening, gedefinieerd als ALAT of ASAT > 2x de bovengrens van normaal, of totaal bilirubine > 1,5 x de bovengrens van normaal
- 12) Bekende of vermoede voorgeschiedenis van insulden of epilepsie
- 13) Gebruik van klasse I-antiarritmica, inclusief disopyramide, binnen 7 dagen voorafgaand aan screening
- 14) Gebruik van ranozaline binnen 7 dagen voorafgaand aan screening
- 15) Gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen of producten die een sterke remmende of inducerende werking hebben van CYP3A (zie bijlage 9) minder dan 5 halfwaardetijden vóór screening
- 16) Bekende overgevoeligheid voor het onderzoeksgeneesmiddel (GS-6615 of placebo), metabolieten hiervan, of hulpstoffen in de formulering
- 17) Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven. Lacterende vrouwen dienen ermee in te stemmen te stoppen met het geven van borstvoeding voordat het onderzoeksgeneesmiddel wordt toegediend. Voor vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd zijn een negatieve zwangerschapstest op serum bij de screening en een negatieve zwangerschapstest op urine bij het randomisatiebezoek vereist (raadpleeg bijlage 8 voor een definitie van een vrouw in de vruchtbare leeftijd).
- 18) Iedere eventuele klinisch significante lopende medische aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker een risico kan opleveren voor de veiligheid van de proefpersoon of die het onderzoek kan verstoren, waaronder deelname aan een ander onderzoek naar een experimenteel geneesmiddel of experimenteel hulpmiddel, minder dan 30 dagen vóór screening, met potentiële residuele werkingen die de resultaten van het onderzoek zouden kunnen verstoren

19) Iedere eventuele aandoening die naar de mening van de onderzoeker niet verenigbaar is met het volgen van het onderzoeksprotocol

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                        |
|------------------|------------------------|
| Fase onderzoek:  | 2                      |
| Type:            | Interventie onderzoek  |
| Onderzoeksmodel: | Parallel               |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd         |
| Blinding:        | Dubbelblind            |
| Controle:        | Placebo                |
| Doel:            | Behandeling / therapie |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 04-09-2015            |
| Aantal proefpersonen:   | 16                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| Soort:          | Geneesmiddel |
| Merknaam:       | GS-6615      |
| Generieke naam: | NA           |

## Ethische beoordeling

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 17-12-2014         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Datum:              | 12-03-2015         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 09-04-2015         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 08-05-2015         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 13-05-2015         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |

## 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            | EUCTR2013-004429-97-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT02291237            |
| CCMO               | NL49071.018.14         |