

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek ter evaluatie van mavacamten (MYK-461) bij volwassenen met symptomatische obstructieve hypertrofische cardiomyopathie.

Gepubliceerd: 09-08-2018 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Primaire doelstelling* Vergelijking van het effect van een 30 weken durende behandeling met mavacamten ten opzichte van placebo met betrekking tot klinische respons bestaande uit inspanningscapaciteit en klinische symptomen bij deelnemers met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Hart- en vaatandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50292

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MYK-461-005

Aandoening

- Hart- en vaatandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

erfelijke hartziekte, Hartspierziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: MyoKardia, Inc.

Overige ondersteuning: MyoKardia;Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cardiomyopathie, mavacamten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

* Klinische respons gedefinieerd als het bereiken van (1) een verbetering van ten minste 1,5 ml/kg/min of meer bij piekzuurstofverbruik (pVO₂) zoals vastgesteld met CPET en een vermindering met één klasse of meer volgens de NYHA-functieclassificatie of 2) een verbetering van 3.0 mL/kg/min of meer in pVO₂ zonder verslechtering van NYHA-functieclassificatie.

Secundaire uitkomstmaten

- * Verandering ten opzichte van uitgangswaarde t/m week 30 in LVOT-piekgradiënt na inspanning
- * Percentage deelnemers dat ten minste 1 klasse vooruitgaat in de NYHA-functieklasse ten opzichte van uitgangswaarde t/m week 30
- * Verandering ten opzichte van uitgangswaarde t/m week 30 in piekzuurstofverbruik (pVO₂) zoals vastgesteld met CPET
- * Verandering ten opzichte van uitgangswaarde t/m week 30 in door de patiënt gerapporteerde gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven gemeten met de KCCQ score.
- * Verandering ten opzichte van uitgangswaarde t/m week 30 in door de patiënt gerapporteerde ernst van HCM-symptomen, zoals vastgesteld op basis van de score

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

MyoKardia ontwikkelt mavacamten, een 'cardiac myosin modulator', voor de behandeling van patienten met symptomatische obstructieve hypertrofische cardiomyopathie (oHCM), een aandoening met een significante onvervulde medische noodzaak, met als doelen verbeteren van inspanningscapaciteit, functionele capaciteit en symptomen inclusief vermoeidheid en kortademigheid.

Deze Fase 3 studie is opgezet om de veiligheid en effectiviteit te evalueren van een 30-week durend traject met mavacamten vergeleken met placebo bij deelnemers met symptomatische oHCM.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

- * Vergelijking van het effect van een 30 weken durende behandeling met mavacamten ten opzichte van placebo met betrekking tot klinische respons bestaande uit inspanningscapaciteit en klinische symptomen bij deelnemers met symptomatische obstructieve hypertrofische cardiomyopathie (oHCM)

Secundaire doelstellingen

- * Vergelijking van het effect van een 30 weken durende behandeling met mavacamten ten opzichte van placebo met betrekking tot symptomen en obstructie van de LVOT (uitstroombaan van het linkerventrikel) zoals vastgesteld met Doppler-echocardiografie
- * Individuele vergelijking van het effect van een 30 weken durende behandeling met mavacamten met placebo met betrekking tot inspanningscapaciteit, klinische symptomen en door de patiënt gerapporteerde uitkomsten
- * Beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van mavacamten
- * Beoordeling van de farmacokinetische (PK) eigenschappen van mavacamten

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, internationaal fase 3-multicenteronderzoek met parallelgroepen ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van mavacamten vergeleken met placebo (1:1) bij deelnemers met symptomatische HCM. Circa 220 deelnemers zullen worden ingeschreven. Hierin zijn begrepen ~80 deelnemers (~40 per behandelgroep) die toestemming hebben gegeven voor deelname aan een CMR-deelonderzoek op geselecteerde locaties. De randomisatie zal worden gestratificeerd naar functionele classificatie (II of III) van de New York

Heart Association (NYHA), huidige behandeling met een * blokker (ja of nee), gepland type ergometer voor gebruik tijdens het onderzoek (loopband of hometrainer) en toestemming voor CMR-deelonderzoek (ja of nee). Het onderzoek zal drie perioden omvatten, zoals hier beschreven:

Screeningsperiode (Dag -28 t/m Dag -1):

De deelnemers ondergaan gedurende 1 à 2 dagen allerlei algemene, cardiopulmonale, laboratorium-, symptoom- en PRO-beoordelingen teneinde vast te stellen of ze in aanmerking komen voor toelating (zie Tabel 1 en Tabel 2). De belangrijkste screeningstests zijn elektrocadiogram (ECG); transthoracale echocardiografie (TTE) uitgevoerd in rust, met Valsalva-manoeuvre, en na inspanning; evenals een cardiopulmonale inspanningstest (CPET).

Dubbelblinde behandelperiode (Dag 1 [randomisatie] t/m Week 30/einde behandeling [EOT]):

De dubbelblinde behandelperiode omvat een in twee stappen uitgevoerd dosistitreerschema dat is ontwikkeld voor een veilige en effectieve dosering voor iedere deelnemer, op basis van hun eigen responsparameters. Deelnemers die tijdens screening voldoen aan de inclusiecriteria zullen eerst worden gerandomiseerd met een interactief responsstelsel volgens een ratio van 1:1 voor behandeling met een begindosis van 5 mg mavacamten of overeenkomstige dosis placebo eenmaal daags (q.d.). Vervolgens zullen beoordelingen, met inbegrip van ECG, PK (laagste plasmaconcentraties) en TTE worden uitgevoerd bij ieder van de zeven onderzoeksbezoeken, om te beginnen in week 4, en door kernlaboratoria worden gelezen (zie ook de gedeelten Veiligheidsbewaking en Onderzoeksbehandeling in deze Protocol synopsis, en 'Schedule of Study Procedures' in het protocol). In week 8 en week 14 kan de dosis worden verhoogd of verlaagd of ongewijzigd blijven, afhankelijk van de resultaten van de beoordelingen in respectievelijk week 6 en week 12. In week 8 kan de dosis worden verhoogd tot een maximale dagelijkse dosis van 10 mg (verhoging van 5 mg per dag naar 10 mg per dag), en in week 14 naar een maximale dagelijkse dosis van 15 mg (verhoging van 10 mg per dag naar 15 mg per dag). De dosisverhogingen zullen stapsgewijs plaatsvinden en er mogen geen doses worden overgeslagen (bijvoorbeeld van 5 mg naar 15 mg).

In week 30/EOT zullen de deelnemers de CPET en de TTE na inspanning afronden. Voor alle deelnemers die vóór week 30 definitief met de behandeling stoppen, moet zo snel mogelijk een voortijdig beëindigingsbezoek (ET-bezoek) worden uitgevoerd, met inbegrip van een CPET en een TTE na inspanning. Deelnemers met ET zullen bovendien worden aangemoedigd alle resterende onderzoeksbezoeken en beoordelingen af te ronden, met inbegrip van het bezoek in week 30.

Follow-upperiode na behandeling (week 30/EOT t/m week 38/einde onderzoek [EOS]):

Nadat in week 30 de dubbelblinde behandeling is beëindigd, zullen de deelnemers in week 34 telefonisch worden benaderd en in week 38 naar de locatie terugkeren voor een EOS-bezoek. Tijdens het EOS-bezoek zullen gespecificeerde beoordelingen worden herhaald. Deze follow-upperiode na de behandeling is

alleen van toepassing op deelnemers die na week 22 een onderzoeksmiddel ontvangen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De deelnemers zullen capsules met 5 mg mavacamten voor onmiddellijke afgifte of overeenkomstig placebo dagelijks ontvangen in de eerste 8 weken van de toedieningsperiode met afname van PK-monsters voor de laagste PK in week 4, week 6 en week 8. Als de laagste PK in week 4 ligt tussen 700 ng/ml en 1000 ng/ml zal de dosis worden verlaagd tot 2,5 mg in week 6. Anders zal de dosis worden aangepast (verhoogd, verlaagd of ongewijzigd blijven) in week 8, op basis van beoordelingen in week 6, en in week 14, op basis van de beoordelingen in week 12. De toegestane doses na dosisaanpassing in week 8 zijn 2,5 mg, 5 mg, 10 mg of placebo. De toegestane doses na dosisaanpassing in week 14 zijn 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg of placebo. Indien $700 \text{ ng/ml} < \text{week 8 PK} < 1000 \text{ ng/ml}$, vindt er 2 weken later (week 10) een ongepland bezoek plaats om de dosis te verlagen, als extra veiligheidsmaatregel. Na week 14 zullen de beoordelingen elke vier weken worden herhaald, tot aan week 30/EOT voor veiligheidsbewaking. Bij een PK-plasmaconcentratie van $> 1000 \text{ ng/ml}$ wordt het onderzoeksmiddel tijdelijk stopgezet.

Inschatting van belasting en risico

BELASTING

Zie ook 'Schedule of Study Procedures' in het protocol.

Algemene procedures

ECG: 11x

Hart long evaluaties

Resting TTE: 11x

Post-exercise stress echocardiography: 4x

CPET: 3x

Cardiac monitoring skin patch: 2x

Accelerometer attached: 2x

Laboratorium evaluaties:

Hepatitis panel en HIV test: 1x

Bloed monsters: 13x

Urine monsters: 3x

Zwangerschapstest (serum): 1x

Zwangerschapstest (urine): 11x

Patient-gerapporteerde Uitkomst Evaluaties

HCMSQ: Zie protocol 'Schedule of Patient-reported Outcome Assessments'

PGIS: Zie protocol 'Schedule of Patient-reported Outcome Assessments'

PGIC: 8x

WPAI-SHP: 6x
EQ-5D-5L: 6x
KCCQ-23: 6x

RISICO'S

Bijwerkingen die optreden bij 2-10% van de patiënten die aan mavacamten worden blootgesteld

- * Duizeligheid
- * Lagere ejectiefractie (verminderde hartfunctie)
- * Hoofdpijn

Bijwerkingen die optreden bij minder dan 2% van de patiënten die aan mavacamten worden blootgesteld

- * Asystolie (hartstilstand)
- * Atriumfibrilleren (onregelmatige hartslag)
- * Afwijkende waarde van creatinefosfokinase in bloed (een enzym dat in het hart, de skeletspieren en de hersenen voorkomt)
- * Verhoging van natriuretisch peptide (een hormoon dat door de hersenen of het hart wordt uitgescheiden)
- * Hartfalen (het hart kan niet voldoende pompen)
- * Hart vibratie (abnormale hartfrequentie/hartritme)
- * Hartkloppingen (merkbare snelle, krachtige of onregelmatige hartslag)
- * Tachycardie (snelle hartslag)
- * Omkering van de T-golf op het elektrocardiogram (elektrische activiteit van het hart)
- * Verlengde QT op het elektrocardiogram (afwijkende elektrische activiteit van het hart)
- * Onregelmatige hartslag
- * Diarree
- * Misselijkheid
- * Overgeven
- * Buikpijn
- * Pijn op de borst
- * Perifeer oedeem (zwellings)
- * Asthenie (zwakte)
- * Infectie van de bovenste luchtweg (virale of bacteriële infectie van het bovenste deel van de luchtwegen, met uitzondering van de longen)
- * Spierzwakte
- * Presyncope (licht gevoel in hoofd)
- * Lethargie (gebrek aan energie)
- * Hypo-esthesie (verminderde tastzin of verminderd tastgevoel)
- * Vasovagale reactie (flauwvallen)
- * Angst
- * Dyspneu (kortademigheid)
- * Inspanningsdyspneu (kortademigheid bij inspanning)

- * Epistaxis (bloedneus)
- * Hypotensie (lage bloeddruk)
- * Hypertensie (hoge bloeddruk)

Daarnaast zijn er in klinisch onderzoek met HCM-patiënten twee bijwerkingen gemeld waarvoor de patiënt in het ziekenhuis moest worden opgenomen.

* Één proefpersoon die een enkelvoudige dosis van 144 mg mavacamten had gekregen maakte een vasovagale reactie (ook wel flauwvallen genaamd) door. Een vasovagale reactie treedt op wanneer de bloeddruk daalt en/of het hart te langzaam klopt, waardoor de persoon het bewustzijn verliest. Bij deze patiënt was de bloeddruk gezakt en trad asystolie op; dit betekent dat het hart korter dan 1 minuut stopte met kloppen. De ejectiefractie (de hoeveelheid bloed die door het hart wordt uitgedrukt) van de patiënt was eveneens verminderd. De patiënt herstelde snel en werd de volgende dag in zijn/haar normale gezondheidstoestand ontslagen.

* Bij één patiënt trad persisterend boezemfibrilleren (een onregelmatige hartslag) op. De patiënt moest voor de klachten in het ziekenhuis worden opgenomen en werd behandeld met cardioversie. Cardioversie is een medische ingreep die wordt gedaan om het normale ritme van het hart te herstellen. Het boezemfibrilleren begon ongeveer twee weken nadat de patiënt mavacamten had gekregen in een dosis van 15 mg per dag.

Placebo

Als u placebo krijgt, bestaat de mogelijkheid dat symptomen van uw ziekte terugkomen of erger worden.

Lijst van overige mogelijke bijwerkingen en risico's die u zou kunnen ervaren.

Allergische reacties

Soms hebben mensen een allergische reactie op een geneesmiddel. Als u een zeer ernstige allergische reactie krijgt, kunt u overlijden. Een aantal dingen die tijdens een allergische reactie kunnen gebeuren en die een teken of symptoom kunnen zijn van een levensbedreigende allergische reactie (anafylaxie) zijn:

- * huiduitslag
- * ademhalingsmoeilijkheden
- * een piepende ademhaling
- * plotselinge daling van de bloeddruk (waardoor u zich duizelig voelt of een licht gevoel in het hoofd krijgt)
- * zwelling rond de mond, keel of ogen
- * een snelle hartslag
- * zweten

U dient medische hulp in te roepen en contact op te nemen met de onderzoeksarts of het onderzoekspersoneel als u tijdens het onderzoek één of meer van deze of andere bijwerkingen krijgt.

Andere bijwerkingen

Gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel in combinatie met uw reguliere

medicijnen of supplementen kan ook de manier veranderen waarop het onderzoeksgeneesmiddel, uw reguliere medicijnen of uw reguliere supplementen werken.

Risico's van bloedafname

De normale naaldprikken voor bloedafnames kunnen pijn, bloeditstoringen, duizeligheid en (in zeldzame gevallen) een infectie veroorzaken op de plaats waar het bloed wordt afgenomen.

Risico's van ecg's

Misschien ervaart u enige irritatie van de lijm (plakkers) die voor het maken van het ecg worden gebruikt.

Risico's van het ultrageluid dat voor het transthoracale echocardiogram (TTE) wordt gebruikt

Als ultrageluid het lichaam inkomt, verwarmt het de weefsels een beetje. De meeste mensen merken niks van deze opwarming van de weefsels. Hoewel er geen risico's van beeldvorming met ultrageluid bekend zijn, weten we niet wat de effecten van weefselopwarming op de lange termijn zijn. U kunt misschien kou voelen van de gel die wordt aangebracht voor het maken van de echo.

Risico's van de valsalva-manoeuvre

Een van de risico's die verband houden met het inhouden van uw adem voor de valsalva-manoeuvre is flauwvallen als gevolg van een lage hartslag.

Risico's van de inspanningstest en de cardiopulmonale inspanningstest (CPET):

Bij de cardiopulmonale inspanningstest wordt de lichamelijke inspanning stapsgewijs verhoogd. Enkele risico's van dit soort testen zijn: afwijkende bloeddruk, flauwvallen, verstoorde hartslag en (in zeer zeldzame gevallen) een hartaanval. De meeste mensen worden moe van de test. Sommigen worden kortademig of krijgen pijn in de benen. Sommige mensen krijgen pijn of een vervelend gevoel op de borst. Het masker, de elektroden (plakkers) op uw huid en de drukmanchet kunnen lichte irritatie van de huid veroorzaken. Uw arts en het onderzoekspersoneel zal u voor en tijdens de test in de gaten houden, om er zeker van te zijn dat u veilig bent. Ze zullen de test stoppen als hij of zij voelt dat het niet veilig is om door te gaan. U kunt op elk moment met de test stoppen en moet het aan de arts en ander onderzoekspersoneel zeggen als u zich niet lekker voelt tijdens de test.

Risico's van het dragen van een Medtronic SEEQ-pleister

Bij sommige mensen met een gevoelige huid kan de Medtronic SEEQ-pleister huidirritatie veroorzaken bij mensen met een bekende allergie of overgevoeligheid voor de lijm of hydrogel. De pleister kan bij sommige mensen lichte hinder, huidirritatie, roodheid, jeuk, uitslag of contacteczeem veroorzaken. De pleister moet worden verwijderd ingeval pijn of hinder ontstaat. Als de huidirritatie of roodheid blijft bestaan nadat de pleister is verwijderd, kan op die plaats ontstekingsremmende zalf worden aangebracht (in

overleg met uw zorgverlener). De pleister is bedoeld voor gebruik door één patiënt en dient opnieuw te worden aangebracht als hij loslaat of is verwijderd.

De Medtronic SEEQ-pleister kan niet worden gebruikt in combinatie met:

- * Ademminuutvolume-sensoren op implanteerbare apparaten dienen te worden uitgeschakeld gedurende de tijd dat de cardiale SEEQ-pleister wordt gedragen.
- * De cardiale SEEQ-pleister dient vóór uitwendige defibrillatie of een MRI-scan te worden verwijderd.
- * De SEEQ-pleister mag niet worden aangebracht op gebarsten, beschadigde of geïrriteerde huid.
- * De SEEQ-pleister is waterbestendig maar niet waterdicht. De pleister mag niet in water worden gedompeld. U mag er wel mee douchen, maar zwemmen en in bad onderdompelen is verbo

Contactpersonen

Publiek

MyoKardia, Inc.

Allerton Avenue 333
South San Francisco CA 94080
US

Wetenschappelijk

MyoKardia, Inc.

Allerton Avenue 333
South San Francisco CA 94080
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. In staat zijn de onderzoeksprocedures te begrijpen en eraan te voldoen, de risico's begrijpen die met het onderzoek zijn verbonden en schriftelijke geïnformeerde toestemming verstrekken conform landelijke, plaatselijk geldende en door de instelling vastgelegde richtlijnen, voordat de eerste onderzoeksspecifieke procedure plaatsvindt
2. Ten minste 18 jaar oud zijn ten tijde van de screening
3. Een lichaamsgewicht > 45 kg hebben ten tijde van de screening
4. Voldoende akoestische vensters hebben om nauwkeurige TTE's mogelijk te maken
5. Er is een diagnose oHCM gesteld in overeenstemming met de huidige richtlijnen van de AACF / AMA en ESC, wat inhoudt dat aan beide hierna genoemde criteria wordt voldaan (criteria dienen te worden gedocumenteerd door het echocardiografisch kernlaboratorium):
 - A. Er is sprake van idiopathische hypertrofie van het linkerventrikel (LV) met niet-gedilateerde ventriculaire kamers, met uitsluiting van andere hartaandoeningen (bijvoorbeeld hypertensie, aortastenose) of systemische aandoeningen en met een maximale wanddikte van het LV *15 mm (of *13 mm bij een positieve familieanamnese van hypertrofische cardiomyopathie [HCM]), vastgesteld door kernlaboratorium interpretatie en
 - B. Heeft een LVOT-piekgradiënt *50 mmHg tijdens screening, zoals is vastgesteld met echocardiografie in rust, na een Valsalva-manoeuvre of na inspanning (bevestigd op basis van interpretatie door het echocardiografisch kernlaboratorium)
6. Er is sprake van gedocumenteerde ejectiefractie van het linkerventrikel (LVEF) *55%, zoals vastgesteld op basis van aflezing van de screening-TTE in rust door het echocardiografisch kernlaboratorium
7. Heeft LVOT gradient met Valsalva-manoeuvre bij Screening-TTE van * 30 mmHg vastgesteld door het echocardiografisch kernlaboratorium.
8. Vertoont functionele klasse II- of klasse III-symptomen volgens de New York Heart Association (NYHA) ten tijde van screening
9. Heeft in rust een gedocumenteerde zuurstofsaturatie *90% ten tijde van screening
10. Is in staat rechttop een CPET uit te voeren en heeft een centraal uitgelezen respiratoire uitwisselingsratio (RER) *1,0 ten tijde van screening; als de RER tussen 0,91 en 1,0 ligt, mag de deelnemer uitsluitend worden ingeschreven als door het centrale CPET-laboratorium is vastgesteld dat piekinspanning bij de proefpersoon is bereikt (de enige aanvaardbare oorzaken van prestaties lager dan de piekwaarde zijn [1] afname in systolische bloeddruk of [2] ernstige angina pectoris, zoals is beschreven in de CPET-laboratoriumhandleiding)

11. Vrouwelijke deelnemers mogen niet zwanger zijn of borstvoeding geven en, indien ze seksueel actief zijn, moeten een van de zeer effectieve anticonceptiemethoden gebruiken vanaf het screeningsbezoek t/m drie maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel (IMP).

* gecombineerde (oestrogeen- en progestageenhoudende) hormonale anticonceptie

* Spiraal of hormoonspiraal

- bilaterale tubaocclusie

* Operatieve sterilisatie ten minste 6 maanden voorafgaand screening of postmenopausaal gedurende 1 jaar . Onder sterilisatie wordt verstaan hysterectomie, bilaterale oöforectomie, bilaterale salpingectomie, en/of gedocumenteerde bilaterale tubaocclusie ten minste 6 maanden voor de screeningsvisite.

Mannelijke partners moeten ook anticonceptie gebruiken (bijv, barriere, condoom of vasectomie).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Heeft al eerder deelgenomen aan een klinisch onderzoek met mavacamten
2. Overgevoeligheid voor een of meer van de bestanddelen van mavacamten
3. Heeft deelgenomen aan een klinisch onderzoek waarin de deelnemer een onderzoeksgeneesmiddel heeft gebruikt (of momenteel een onderzoekshulpmiddel gebruikt) binnen 30 dagen voorafgaande aan de screening, of ten minste vijf keer de betreffende eliminatiehalfwaardetijd (welke van deze het langst is)
4. Het is bekend dat deze persoon een infiltratieve of opslagstoornis heeft die cardiale hypertrofie veroorzaakt waardoor gelijkenis met oHCM optreedt, zoals de ziekte van Fabry, amyloïdosis of het syndroom van Noonan met LV-hypertrofie
5. Heeft een medische aandoening waarbij staande inspanningsbelastingtests gecontra-indiceerd zijn
6. Heeft een voorgeschiedenis van syncope of voorgeschiedenis van aanhoudende ventriculaire tachyarritmieën bij inspanning binnen zes maanden voorafgaande aan screening
7. Heeft een voorgeschiedenis van plotselinge hartstilstand met reanimatie (wanneer dan ook) of het is bekend dat deze persoon een voorgeschiedenis heeft van het activeren van een implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD/shock) als gevolg van een levensbedreigende ventriculaire aritmie binnen zes maanden voorafgaande aan screening
8. Heeft paroxysmaal intermitterend boezemfibrilleren waarbij boezemfibrilleren aanwezig is zoals is vastgesteld door de onderzoeker op basis van het ECG van de deelnemer ten tijde van screening
9. Heeft aanhoudend of permanent boezemfibrilleren en heeft ten minste 4 weken voorafgaande aan screening geen antistolling gebruikt en/of geen adequate hartritmeregulering ontvangen binnen 6 maanden voorafgaande aan screening (N.B.* patiënten met aanhoudend of permanent boezemfibrilleren die antistolling en adequate hartritmeregulering ontvangen, mogen wel worden geïncludeerd)

10. Huidige behandeling (binnen 14 dagen voorafgaande aan screening) of geplande behandeling tijdens het onderzoek met disopyramide of ranolazine
11. Huidige behandeling (binnen 14 dagen voorafgaande aan screening) of geplande behandeling tijdens het onderzoek met een combinatie van β -blokkers en verapamil of een combinatie van β -blokkers en diltiazem
12. Voor personen die β -blokkers, verapamil of diltiazem gebruiken, iedere dosisaanpassing van die medicatie <14 dagen voorafgaande aan screening, of een verwachte wijziging in de behandeling met deze geneesmiddelen tijdens de onderzoeksperiode
13. Is met succes behandeld met invasieve septumreductie (chirurgische myectomie of percutane alcoholseptumablatie [ASA]) binnen 6 maanden voorafgaand aan screening, of is van plan om een van deze behandelingen te ondergaan tijdens de onderzoeksperiode (N.B.: personen die een mislukte myectomie of percutane ASA-procedure hebben ondergaan >6 maanden voorafgaande aan screening mogen worden ingeschreven als aan de inclusiecriteria voor LVOT-gradiëntcriteria is voldaan)
14. ICD-plaatsing of pulsegenerator verandering binnen 2 maanden voorafgaande aan screening of geplande ICD-plaatsing tijdens de onderzoeksperiode
15. Heeft een QT-interval met Fridericia-correctie (QTcF) >500 ms bij screening of een andere ECG-afwijking die volgens de onderzoeker een risico kan opleveren voor de veiligheid van de deelnemer (bijvoorbeeld tweedegraads atrioventriculaire blokkade type II)
16. Heeft gedocumenteerde obstructieve coronarialijden (>70% stenose in één of meer apicardiale hartslagaders) of een myocardinfarct in de voorgeschiedenis
17. Het is bekend dat de deelnemer lijdt aan matige of ernstige (een en ander te bepalen door de onderzoeker) aortaklepstenose ten tijde van screening
18. Lijdt aan een acute of ernstige comorbiditeit (bijvoorbeeld ernstige infectie of hematologische, renale, metabole, gastrointestinale of endocriene disfunctie) die, naar het oordeel van de onderzoeker, zou kunnen leiden tot voortijdige beëindiging van de onderzoeksdeelname of die de meting of interpretatie van de werkzaamheids- en veiligheidsbeoordelingen in het onderzoek zou kunnen verstoren
19. Heeft een longaandoening die de inspanningscapaciteit of de systemische arteriële zuurstofsaturatie beperkt
20. Voorgeschiedenis van een maligne aandoening binnen 10 jaar voorafgaande aan screening:
21. Heeft veiligheidsparameters voor laboratoriumonderzoek (chemie, hematologie, stolling en urineanalyse) die buiten de normale grenswaarden vallen (volgens het referentiebereik van het centrale laboratorium) ten tijde van screening, zoals beoordeeld door het centrale laboratorium. Een deelnemer met veiligheidsparameters bij laboratoriumonderzoek die buiten de normale grenswaarden vallen mag echter wel worden ingeschreven als hij of zij aan alle volgende criteria voldoet:
 - * De veiligheidsparameter bij laboratoriumonderzoek die buiten de normale grenswaarden valt, wordt door de onderzoeker als klinisch niet significant beschouwd
 - * Als er een resultaat is voor alanine-aminotransferase (ALAT) of

aspartaat-aminotransferase (ASAT), moet de waarde $<3 \times$ de bovenlimiet van het referentiebereik van het laboratorium zijn

* De voor lichaamsgewicht gecorrigeerde geschatte glomerulaire filtratiesnelheid is $\approx 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

22. Heeft ten tijde van screening een positieve serologische test voor infectie met het humaan immunodeficiëntievirus, hepatitis C-virus of hepatitis B-virus

23. Heeft een voorgeschiedenis of bewijs van een andere klinisch significante stoornis, aandoening of ziekte die, naar het oordeel van de onderzoeker, een risico voor de veiligheid van de deelnemer kan opleveren of de beoordeling, procedures of afronding van het onderzoek zou kunnen verstoren

24. Gebruikt momenteel, of heeft binnen 14 dagen voorafgaande aan screening, een verboden geneesmiddel gebruikt, zoals een cytochroom P450 (CYP) 2C19-remmer (bijvoorbeeld omeprazol of esomeprazol), een krachtige CYP 3A4 -remmer of sint-janskruid. Alternativen, zoals pantoprazole, zijn toegestaan en kunnen worden voorgelegd aan de medisch monitor.

25. Voorafgaande aan behandeling met cardiotoxische middelen zoals doxorubicine of een vergelijkbaar middel

26. Is niet in staat om te voldoen aan de onderzoekseisen, met inbegrip van het aantal vereiste bezoeken aan de klinische locatie

27. Is eerstegraads familielid van medewerkers die rechtstreeks zijn verbonden met het onderzoek op de klinische onderzoekslocatie, dan wel een verkoper of sponsor van het onderzoek

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	11-03-2019

Aantal proefpersonen: 12
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Mavacamten
Generieke naam: Mavacamten

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-08-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-12-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-02-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-03-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-07-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-07-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum:	11-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2017-002530-23-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03470545
CCMO	NL65999.028.18

Resultaten

Einddatum onderzoek:	20-04-2020
Datum resultaten gemeld:	12-01-2021

Datum eerste publicatie onderzoek

11-11-2020