

Een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van CK-3773274 bij volwassenen met symptomatische hypertrofische cardiomyopathie (HCM) en obstructie van de LVOT (uitstroombaan van het linker ventrikel)

Gepubliceerd: 22-03-2022 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Primair • Evaluatie van het effect van CK-3773274 op inspanningsvermogen (VO₂) bij patiënten met symptomatische oHCM
Secundair • Evaluatie van het effect van CK-3773274 op de gezondheidsstatus van de patiënt
• Evaluatie van het effect van CK-3773274 op...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hartaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54001

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Cytokinetics CY 6031

Aandoening

- Hartaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Hypertrofische cardiomyopathie en obstructie van de linkerventrikeluitstroombaan; een verdikte hartspier

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Cytokinetics, Inc

Overige ondersteuning: The study sponsor as listed in question B6/B7

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CK-3773274, Dubbelblind/placebo, Fase 3, Hypertrofische cardiomyopathie / obstructie van de linkerventrikeluitstroombaan

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van het onderzoek is verandering van pVO2 volgens CPET vanaf baseline tot week 24.

Secundaire uitkomstmaten

- Verandering in Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire - Clinical Summary Score (KCCQ-CSS) vanaf baseline tot week 12 en week 24
- Deel van patiënten met ≥ 1 klasse verbetering in de NYHA Functional Class vanaf baseline tot week 12 en week 24
- Verandering in LVOT-G na Valsalva vanaf baseline tot week 12 en week 24
- Deel van patiënten met LVOT-G < 30 mmHg na Valsalva in week 12 en week 24
- Verandering in totale workload tijdens CPET vanaf baseline tot week 24

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

CK-3773274, een kleinmoleculaire allosterische remmer van cardiale myosine, wordt ontwikkeld als een chronische orale behandeling voor patiënten met HCM. CK-3773274 werd ontwikkeld ter reductie van de hypercontractiliteit die aan de basis ligt van de pathofysiologie van HCM in het cardiale sarcomeer. Het beoogde farmacologische effect is reductie van de door het cardiale sarcomeer geproduceerde kracht, leidend tot minder LVOT-obstructie en verbeterde diastolische functie bij patiënten met HCM.

CK-3773274 is onderzocht in een fase 1-onderzoek bij gezonde volwassen deelnemers en een fase 2-onderzoek bij patiënten met oHCM. In dit fase 3-onderzoek worden de werkzaamheid en veiligheid van CK-3773274 bij patiënten met oHCM beoordeeld.

Doel van het onderzoek

Primair

- Evaluatie van het effect van CK-3773274 op inspanningsvermogen (VO₂) bij patiënten met symptomatische oHCM

Secundair

- Evaluatie van het effect van CK-3773274 op de gezondheidsstatus van de patiënt
- Evaluatie van het effect van CK-3773274 op de New York Heart Association (NYHA) Functional Classification
- Evaluatie van het effect van CK-3773274 op linkerventrikelluitstroombaan-gradiënten (LVOT-G) na Valsalva.
- Evaluatie van het effect van CK-3773274 op inspanningsvermogen (totale belasting)
- Evaluatie van het effect van CK-3773274 op de duur van geschiktheid voor septumreductie therapie

Veiligheid

- Evaluatie van het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van CK-3773274 bij patiënten met symptomatische oHCM

Raadpleeg het protocol voor verkennende doelstellingen

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind, multicentrisch fase 3-onderzoek bij patiënten met symptomatische oHCM. Ongeveer 270 in aanmerking komende patiënten zullen in een verhouding van 1:1 worden gerandomiseerd naar CK-3773274 of placebo. Het onderzoeksmiddel wordt oraal eenmaal daags met of zonder voedsel toegediend. De doses onderzoeksmiddel worden individueel getitreerd. Het primaire eindpunt van pVO₂ wordt gemeten door middel van CPET bij screening en einde van de behandeling (week 24). Indien van toepassing blijven patiënten gedurende het onderzoek achtergrondmedicatie tegen HCM gebruiken, overeenkomend met regionale klinische praktijkrichtlijnen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen ontvangen CK-3773274 of placebo. CK-3773274 wordt toegediend als een orale tablet van 5 mg in doses van 5-20 mg per dag.

Inschatting van belasting en risico

Risico's en bijwerkingen waargenomen bij CK-3773274:

CK-3773274 kan de pompfunctie van het hart te sterk verlagen. Dit werd waargenomen bij een aantal proefpersonen zonder andere bijwerkingen en verbeterde nadat de dosis van het onderzoeksmiddel werd verlaagd of stopgezet. Aangezien CK-3773274 een onderzoeksgeneesmiddel is, kunnen er andere risico's zijn die onbekend zijn. Bij elk geneesmiddel bestaat er een kans op een allergische reactie, die levensbedreigend kan worden als zij niet meteen wordt behandeld.

Risico's van de onderzoeksprocedures:

Risico's en ongemakken die proefpersonen kunnen ondervinden door de onderzoeksprocedures zijn onder meer:

Elektrocardiogram (ecg):

Soms kan er een lichte huidirritatie optreden door de plakkertjes van de draadelektroden.

Echocardiogram:

De laborant smeert gel op de borstkas van de proefpersoon en drukt dan een apparaat (een transducer) stevig tegen de huid. De proefpersoon kan zich een beetje ongemakkelijk voelen tijdens de procedure.

Cardiopulmonale inspanningstest (CPET): Net als bij elke matige inspanning zal de proefpersoon moe en kortademig worden; dit is normaal. Waarschijnlijk gaan de hartslag en bloeddruk van de proefpersoon tijdens inspanning omhoog. In zeldzame gevallen kunnen er abnormale veranderingen optreden zoals flauwvallen, een onregelmatige hartslag en een lage bloeddruk. In zeer zeldzame gevallen kan er een hartaanval optreden, net als bij elke andere inspannende activiteit. Er zal alles aan worden gedaan om mogelijke risico's tot een minimum te beperken door de hartslag, het hartritme en de bloeddruk constant te volgen. Een geoefende medisch zorgverlener houdt toezicht tijdens het testen en kan de test op elk moment stopzetten. Geoefend medisch personeel en benodigdheden zijn beschikbaar om op de juiste wijze om te gaan met eventuele ongewone situaties.

Contactpersonen

Publiek

Cytokinetics, Inc

Oyster Point Boulevard 350
South San Francisco CA 94080
US

Wetenschappelijk

Cytokinetics, Inc

Oyster Point Boulevard 350
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)

Mannen en vrouwen van 18 tot en met 85 jaar, bij de screening.

- Body mass index $<35 \text{ kg/m}^2$.
- Met diagnose van HCM volgens de volgende criteria: * Heeft LV-hypertrofie en niet-gedilateerde LV kamer in afwezigheid van andere cardiale ziekte en
- * Heeft een eind-diastolische linkerventrikelwandverdikking zoals bepaald door het echocardiografie kernlaboratorium van:
 - $\geq 15 \text{ mm}$ in een of meerdere myocardiale segmenten OF
 - $\geq 13 \text{ mm}$ in een of meerdere wandsegmenten en een bekende ziekte-veroorzakende genmutatie of positieve familiegeschiedenis van HCM
- Heeft een LVOT-G $\geq 30 \text{ mmHg}$ in rust en LVOT G $\geq 50 \text{ mmHg}$ na Valsalva tijdens de screening zoals bepaald door het echocardiografie-kernlaboratorium.

- LVEF $\geq 60\%$ bij screening zoals bepaald door het echocardiografie-kernlaboratorium.
- NYHA Functionele klasse II of III bij screening.
- Hemoglobine ≥ 10 g/dl bij screening.
- Respiratoire gaswisselingsverhouding (Respiratory exchange ratio, RER) $\geq 1,05$ en pVO₂ $\leq 90\%$ voorspeld op de CPET bij screening volgens kernlaboratorium.
- Patiënten die bètablokkers, verapamil, diltiazem of disopyramide gebruiken dienen >6 weken voorafgaand aan randomisatie een stabiele dosis te gebruiken en verwachten op hetzelfde medicatieregime tijdens het onderzoek te blijven. Patiënten die worden behandeld met disopyramide moeten daarnaast worden behandeld met een bètablokker en/of calciumkanaalblokker.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Bekende of vermoede infiltratieve, genetische of opslagstoornis die cardiale hypertrofie veroorzaakt die overeenkomt met oHCM (bijv. Noonan-syndroom, ziekte van Fabry, amyloïdose).
 - Significante hartklepaandoening (naar het oordeel van de onderzoeker).
 - * Matig-ernstige aortaklepstenose.
 - * Matig-ernstige mitralisklepinsufficiëntie niet vanwege een systolische anterieure beweging van de mitralisklep.
 - Voorgeschiedenis van systolische LV-disfunctie (LVEF $<45\%$) of stresscardiomyopathie op enig moment in het klinische verloop.
 - Onvermogen te oefenen op een loopband of fiets (bijv. orthopedische beperkingen).
 - Is behandeld met septumreductietherapie (operatieve myectomie of percutane alcoholseptumablatie) of heeft plannen voor een van deze behandelingen tijdens de onderzoeksperiode.
 - Gedocumenteerde paroxysmale atriumfibrillatie tijdens de screeningperiode.
 - Paroxysmale of permanente atriumfibrillatie is alleen uitgesloten ALS:
 - waarvoor ritmeherstellende behandeling nodig is (bijv. gelijkstroomcardioversie, atriumfibrillatieablatieprocedure of antiaritmetherapie) is vereist ≤ 6 maanden voorafgaand aan screening. (Deze uitsluiting is niet van toepassing indien het atriumfibrilleren behandeld is met antistolling en voldoende frequentie-gecontroleerd is gedurende >6 maanden.)
 - snelheidscontrole en antistolling zijn gedurende ten minste 6 maanden voorafgaand aan de screening niet bereikt
 - Voorgeschiedenis van syncope of aanhoudende ventrikeltachyritmie bij inspanning binnen 6 maanden voorafgaand aan screening.
 - Heeft eerder behandeling gekregen met CK-3773274 of mavacamten.
- Uitsluitingscriteria voor CMR-deelonderzoek**
- Intolerantie voor CMR.
 - Heeft een implanteerbare cardioversie-defibrillator (ICD).

- Heeft een cardiale pacemaker.

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:	04-01-2023
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Not applicable
Generieke naam:	aficamten

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	19-07-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2023
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2021-003536-92-NL

NCT05186818

NL79139.078.22