

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd dosisbepalingsonderzoek in meerdere centra voor het beoordelen van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van CK-3773274 bij volwassenen met symptomatische hypertrofische cardiomyopathie

Gepubliceerd: 20-01-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Primaire doelstellingen: Bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van CK-3773274 bij patiënten met symptomatische HCM
Secundaire doelstellingen: - Een beschrijving geven van de concentratie-responsrelatie van CK-3773274 op de gradiënt van de LVOT-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Myocardaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52672

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

0771/0032 (Cytokinetics CY 6021)

Aandoening

- Myocardaandoeningen

Synoniemen aandoening

hypertrofische cardiomyopathie; 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: CK3773274, Dubbelblind/placebo, Fase 2, Hypertrofische cardiomyopathie

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

- Incidentie van gemelde ongewenste voorvallen (adverse events: AE's) bij patiënten
- Incidentie van gemelde ernstige ongewenste voorvallen (serious adverse events: SAE's) bij patiënten
- Incidentie van linkerventrikelejectiefractie (LVEF) <50% bij patiënten

Secundaire uitkomstmaten

- De helling van de relatie van de plasmaconcentratie van CK-3773274 tot de verandering vanaf baseline bij LVOT-G in rust
- De helling van de relatie van de plasmaconcentratie van CK-3773274 tot de verandering vanaf baseline bij LVOT-G na Valsalva
- Verandering vanaf baseline bij LVOT-G in rust en na Valsalva na verloop van tijd, als functie van de dosis
- Verandering vanaf baseline bij LVOT-G in rust en na Valsalva tot Week 10
- De helling van de relatie van de plasmaconcentratie van CK 3773274 tot de

verandering vanaf baseline bij LVEF in rust

- Geobserveerde maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en plasma-dalconcentratie (C_{dal}) van CK-3773274 tijdens dosering

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit is het eerste onderzoek bij patiënten naar CK-3773274, een kleinmoleculaire, allosterische remmer van cardiale myosine die wordt ontwikkeld als chronische orale behandeling voor patiënten met hypertrofische cardiomyopathie (HCM).

Hypertrofische cardiomyopathie

HCM is het gevolg van pathogene genetische mutaties, vaak bij de genen die voor de eiwitten van de cardiale sarcomeer coderen, zoals myosine (Maron B J 2018). Histologische kenmerken zijn onder meer myofibrillaire wanorde, hypertrofische myocyten en interstitiële fibrose. Klinisch wordt HCM gekenmerkt door linkerventrikelhypertrofie die niet verklaard wordt door belastingscondities en een niet-gedilateerde linkerventrikel (LV) met een aanhoudende of vergrote ejectiefractie (Gersh 2011). Beeldvormingsonderzoeken van patiënten met HCM tonen hypertrofische LV-wanden, verhoogde ventriculaire contractiliteit, normaal eind-diastolisch LV volume, verminderd eind-systolisch volume, verminderde diastolische compliance en vaak een vergroot linkeratrium (Marian 2017). Op basis van verzekeringsclaims op bevolkingsniveau en gegevens van nationale gezondheidssystemen is de prevalentie van klinisch geïdentificeerde personen met HCM in de VS en EU circa 1:2000 en 1:3195 (Maron M S 2016; Husser 2018; Magnusson 2017; Pujades-Rodriguez 2018).

Circa 70% van de patiënten met fenotypische HCM vertoont een element van LVOT-obstructie (Maron M S 2006). De mechanismen voor ontwikkeling van een obstructie zijn goed gedefinieerd en omvatten een ingewikkelde interactie tussen veranderingen in de ventriculaire flow tussen asymmetrische septale hypertrofie en de mitralisklepbladen. Het resultaat is abnormaal systolisch contact met de mitralisklepbladen (meestal het voorste blad) en de ontwikkeling van een LVOT-gradiënt (LVOT-G). Door zijn aard is HOCM een dynamische aandoening met variabele systolische gradiënten. Bij verminderde afterload of verminderde preload veranderen de symptomen afhankelijk van de gradiënt. Vaak verergeren ze tijdens fysieke inspanning. Aanvullende klinische manifestaties van HCM omvatten een verhoogd risico op ventriculaire fibrillatie en hartstilstand; hartfalensyndroom als gevolg van diastolische disfunctie; pijn op de borst als gevolg van microvasculaire ischemie; hartkloppingen en

herseneninfarct als gevolg van atriumfibrillatie; syncope en presyncope als gevolg van ventriculaire aritmie of een abnormale bloeddrukrespons op lichamelijke inspanning; en, bij een minderheid van patiënten, progressie naar systolisch hartfalen.

Het resultaat van moderne beheerstrategieën voor HOCM is dat de meerderheid van patiënten een (min of meer) normale levensduur bereiken en dat de morbiditeit verbetert. Er is echter weinig voortgang geboekt met de ontwikkeling van nieuwe farmacotherapieën. De huidige medische behandeling bestaat uit bètablokkers, verapamil, diltiazem en disopyramide, zoals aanbevolen in de richtlijnen voor diagnose en behandeling van HCM van de European Society of Cardiology (2014) en van de American College of Cardiology Foundation / American Heart Association (2011). Bij patiënten met symptomatische ziekte in een gevorderd stadium die niet reageren op medicijnen kan septumreductie (chirurgische myectomie of percutane alcoholablatie van het septum) een effectieve reductie van LVOT-G bewerkstelligen (Elliott 2014; Gersh 2011; Ponikowski 2016). Bij een subgroep van patiënten die na hartstilstand zijn gereanimeerd of die risico lopen op een hartstilstand kan een implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD) worden geplaatst (Kristensen 2014). Voor patiënten met HCM in de eindfase die te kampen hebben met zowel een significante aantasting van de systole als diastolische disfunctie is een harttransplantatie mogelijk de enige behandel mogelijkheid (Gersh 2011). Ziektegerelateerde mortaliteit is meestal toe te rekenen aan hartstilstand, hartfalen en herseneninfarct door embolie. De overige 30% van de patiënten met HCM heeft geen LVOT-obstructie, noch in rust, noch bij fysiologische provocatie (d.w.z. Valsalva-manoeuvre of lichamelijke inspanning) en valt in de categorie niet-obstructieve cardiomyopathie (HNCM). Merk op dat patiënten met HNCM meer last hebben van levensbedreigende ventriculaire aritmieën (aanhoudende ventriculaire tachycardie of ventriculaire fibrillatie) in vergelijking met patiënten met obstructie in rust of latente obstructie, maar wel een vergelijkbaar risico hebben op het ontstaan van hartfalen en op mortaliteit ongeacht de oorzaak, in vergelijking met patiënten met HOCM in rust. De behandelingsopties voor patiënten met HNCM zijn beperkt en hoewel zij mogelijk in enige mate baat kunnen hebben bij bètablokkers en calciumantagonisten is het bewijs voor deze therapieën minimaal. Voor patiënten met symptomen van ernstig hartfalen is mogelijk een harttransplantatie vereist.

Mutaties in ruim een dozijn genen die coderen voor sarcomeer-geassocieerde eiwitten veroorzaken HCM. De genen MYH7 en MYBPC3, die respectievelijk coderen voor β -myosine-zware-keten en myosinebindend eiwit C, zijn er het vaakst bij betrokken. Samen zijn zij goed voor circa 50% van de HCM-families (Elliott 2014). In vitro lijken mutaties bij HCM automatisch de netto krachtontwikkeling in de sarcomeer te vergroten (Chuan 2012; Sommese 2013; Spudich 2016; Toepfer 2019). De bevindingen in deze onderzoeken komen overeen met de onderliggende myocardiale pathofysiologie van de LV bij patiënten met HCM die hypercontractiel zijn, met verminderde compliance (Wilson 1967).

Deze niet-klinische onderzoeken hebben ons een beter begrip van de moleculaire pathogenese van HCM gegeven, en zijn een stimulans geweest voor pogingen om

modulatoren voor cardiale myosine te identificeren die kunnen inwerken op het onderliggende mechanisme van hypercontractiliteit bij HOCM.

CK-3773274

CK-3773274, een kleinmoleculaire, allosterische remmer van cardiale myosine, wordt ontwikkeld als chronische orale behandeling voor patiënten met HCM. CK-3773274 wordt ontwikkeld om de hypercontractiliteit te reduceren die ten grondslag ligt aan de pathofysiologie van HCM in de cardiale sarcomeer. Het beoogde farmacologische effect is reductie van de kracht die wordt geproduceerd door de cardiale sarcomeer die de oorzaak van de ziekte lijkt te zijn, waardoor bij patiënten met HOCM de diastolische functie verbetert en de LVOT-obstructie afneemt.

CK-3773274 is onderzocht in een fase 1-onderzoek met gezonde volwassen proefpersonen. Dit fase 2-onderzoek zal het eerste onderzoek zijn naar CK-3773274 bij patiënten met HCM.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

Bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van CK-3773274 bij patiënten met symptomatische HCM

Secundaire doelstellingen:

- Een beschrijving geven van de concentratie-responsrelatie van CK-3773274 op de gradiënt van de LVOT-G in rust en na Valsalva op een echocardiogram gedurende 10 weken behandeling bij patiënten met HOCM (alleen cohort 1, 2 en 3)
- Een beschrijving geven van de dosis-responsrelatie van CK-3773274 en de gradiënt van de LVOT-G (in rust en na Valsalva) bij patiënten met symptomatische HOCM (alleen cohort 1, 2 en 3)
- Evaluatie van de concentratie-responsrelatie van CK-3773274 en de linkerventrikelejectiefractie (LVEF) in rust gedurende 10 weken behandeling bij patiënten met HCM
- Evaluatie van de plasmaconcentraties van CK-3773274 bij patiënten met HCM

Voor de verkennende doelstellingen zie protocol.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 2, multicenter dosisbepalingsonderzoek bij patiënten met symptomatische HCM. In vier opeenvolgende cohorten worden patiënten opgenomen. In de eerste twee cohorten worden patiënten opgenomen met HOCM die in 2:1 worden gerandomiseerd naar CK-3773274 of placebo. Patiënten in cohorten 1 en 2 ontvangen op basis van echocardiogrammen maximaal drie escalerende doses CK 3773274 of placebo.

Cohort 3 zal patiënten opnemen met HOCM die disopyramide ontvangen als

onderdeel van hun achtergrond behandeling voor HOCM (patiënten die disopyramide ontvangen zijn uitgesloten van cohorten 1, 2 en 4). Cohort 4 zal patiënten opnemen met HNCM. In het derde en vierde cohort zullen alle patiënten toegewezen worden aan CK-3773274 en tot drie escalerende doses ontvangen van CK-3773274 op basis van echocardiogrammen. De behandeling duurt in totaal 10 weken en wordt gevolgd door een follow-upperiode van 4 weken na de laatste dosis.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In cohorten 1 en 2 ontvangen proefpersonen CK-3773274 of placebo. In cohorten 3 en 4 ontvangen de proefpersonen CK-3773274. CK-3773274 wordt toegediend als een oraal tablet met een dosis van 5-30 mg per dag.

Inschatting van belasting en risico

Risico's en bijwerkingen die met CK-3773274 waargenomen zijn.

CK-3773274 kan de pompwerking van het hart te sterk verlagen. Dit is waargenomen bij enkele deelnemers zonder andere bijwerkingen en verbeterde nadat de dosis van het onderzoeksmiddel werd verlaagd of stopgezet. Omdat CK-3773274 een onderzoeksmiddel is, kunnen er andere, onbekende risico's zijn. Bij gebruik van elk geneesmiddel is er een risico op een allergische reactie, die levensbedreigend kan worden als die niet snel wordt behandeld.

Risico's vanwege de onderzoeksprocedures

De risico's en ongemakken die deelnemers door de onderzoeksprocedures kunnen ervaren, zijn:

Apparaat voor continue registratie van de werking van uw hart:

Een mobiel apparaat (ongeveer zo groot als een spel kaarten) wordt gebruikt om continu de werking van uw hart te registreren. Het kleine apparaat wordt met een hechtverband op uw borstkas aangebracht. Men kan u vragen om voordat het apparaat op uw borstkas wordt aangebracht een deel van uw borstkas te scheren, wat irritatie kan geven. In zeldzame gevallen kan het hechtverband irritatie van de huid kan veroorzaken. Ook kan het dragen van het apparaat lastig zijn, bijvoorbeeld tijdens de slaap. U kunt met het aangebrachte apparaat onder de douche gaan.

Elektrocardiogram (ECG):

Soms kan er enige irritatie van de huid door de plakelektroden voor de ecg-kabels optreden.

Echocardiogram:

De laborant brengt een gel op de borstkas van de deelnemer aan en drukt daarna

een hulpmiddel, een zogeheten transducer, tegen de huid. De deelnemer kan enig ongemak ervaren gedurende dit proces.

Contactpersonen

Publiek

Cytokinetics, Inc

350 Oyster Point Boulevard -
South San Francisco CA 94080
US

Wetenschappelijk

Cytokinetics, Inc

350 Oyster Point Boulevard -
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 met een leeftijd van 18 tot 85 jaar bij screening.
Lichaamsgewicht ≥ 45 kg bij screening.
Gediagnosticeerd met HCM op basis van de volgende criteria:

- Heeft LV-hypertrofie met niet-gedilateerde linkerventrikel, maar geen andere hartaandoening.
- Heeft minimale wanddikte ≥ 15 mm (minimale wanddikte ≥ 13 mm is acceptabel bij een positieve familiale voorgeschiedenis van HCM of met bekende ziekteveroorzakende genetische mutatie).

Adequate akoestische vensters voor echocardiografie.

Voor cohorten 1, 2 en 3: heeft bij screening de volgende LVOT-G:

- Gradiënt in rust ≥ 50 mmHg
 - OF
 - Gradiënt in rust ≥ 30 mmHg en < 50 mmHg, met LVOT-G na Valsalva ≥ 50 mmHg
- LVEF $\geq 60\%$ bij screening.

Klasse II of III op basis van de criteria van de New York Heart Association (NYHA) bij screening.

Patiënten die bètablokkers, verapamil, diltiazem of ranolazine gebruiken, dienen gedurende >4 weken voorafgaand aan randomisatie op een stabiele dosis te zitten, en naar verwachting tijdens het onderzoek hetzelfde medicatieregime te behouden.

Voor cohort 3: de patiënten dienen disopyramide te gebruiken. De patiënten dienen gedurende >4 weken voorafgaand aan de screening op een stabiele dosis disopyramide te zitten en naar verwachting tijdens het onderzoek hetzelfde medicatieregime te behouden.

Voor cohort 4: heeft bij screening een LVOT-G < 30 mmHg in rust en na Valsalva.

Voor cohort 4: heeft bij screening een verhoogd NT-proBNP > 300 pg/ml.

Een volledige lijst is te vinden in Protocol sectie 5.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Aortastenose of gefixeerde subaortastenose.
- Bekende infiltratieve of stapelingsziekten die cardiale hypertrofie kunnen veroorzaken die lijkt op HCM (bijv. syndroom van Noonan, ziekte van Fabry, amyloïdose).
- Voorgeschiedenis van systolische disfunctie van linkerventrikel (LVEF $< 45\%$) ten tijde van hun klinisch verloop.
- Gedocumenteerde voorgeschiedenis van huidige obstructieve coronaire aandoening ($> 70\%$ stenose in een of meer epicardiale kransslagaders) of gedocumenteerde voorgeschiedenis van myocardinfarct.
- Heeft septumreductie ondergaan (chirurgische myectomie of percutane alcohol-septum-ablatie) of heeft plannen voor een van beide behandelingen tijdens de onderzoeksperiode (alleen voor cohort 1, 2 en 3). Patiënten die > 12 maanden voorafgaand aan de screening septumreductie hebben ondergaan maar nog steeds symptomen van HNCM vertonen en die aan alle andere inclusiecriteria voldoen, mogen worden opgenomen in cohort 4.
- Voor cohort 1, 2 en 4: is binnen 4 weken voorafgaand aan screening behandeld

met disopyramide of antiaritmica met negatief inotropisch effect. Voor cohort 3 is het gebruik van disopyramide vereist.

- Gedurende de screeningsperiode gedocumenteerde paroxysmale atriumfibrillatie of flutter
- Paroxysmale of permanente atriumfibrillatie waarvoor een ritmeherstelbehandeling nodig is (bijv. gelijkstroomcardioversie, ablatieprocedure of antiaritmische therapie) ≤ 6 maanden voorafgaand aan screening. (Deze uitsluiting is niet van toepassing als atriumfibrillatie is behandeld met antistolling en adequaat is gereguleerd gedurende >6 maanden.)
- Binnen 6 maanden voorafgaand aan screening voorgeschiedenis van syncope of persisterende ventriculaire tachyritmie bij inspanning.
- Is eerder met CK-3773274 behandeld of ontvangt momenteel mavacamten.
- Voor cohort 4: heeft een gedocumenteerde voorgeschiedenis van LVOT-G ≥ 30 mmHg in rust, bij Valsalva of bij inspanning (voor proefpersonen die eerder septumreductie hebben ondergaan is dit uitsluitingscriterium alleen van toepassing op gradiënten die na septumreductie worden gemeten).

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	17-06-2022
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Merknaam: CK-3773274
Generieke naam: CK-3773274

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-01-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-05-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-12-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-01-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-04-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-08-2022
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	ID
EudraCT	EUCTR2019-002785-12-NL
CCMO	NL71785.078.19

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 30-01-2024

Datum eerste publicatie onderzoek
20-11-2023