

Een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek in meerdere centra ter beoordeling van het effect van omecamtiv mecarbil op de inspanningscapaciteit bij proefpersonen met hartfalen met verminderde ejectiefractie en verminderde inspanningstolerantie

Gepubliceerd: 27-03-2019 Laatst bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doelstelling:* Het evalueren van het effect van behandeling met omecamtiv mecarbil (OM) in vergelijking met placebo op de inspanningscapaciteit zoals bepaald door middel van cardiopulmonale inspanningstests (CPET) na 20 weken behandeling...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Falen van de hartfunctie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55869

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CY 1031 METEORIC-HF (0771/0031)

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

Hartfalen met verminderde spierkracht

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Cytokinetics, Inc.
Overige ondersteuning: Cytokinetics

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hartfalen met verminderde ejectiefractie, Inspanningscapaciteit, Omecamtiv Mecarbil

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de verandering in piekzuurstofopname (pVO₂) bij CPET vanaf baseline tot week 20.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- * Verandering in de totale werkbelasting tijdens CPET vanaf baseline tot week 20
- * Verandering in de ventilatie-efficiëntie (VE/VCO₂-helling) tijdens CPET vanaf baseline tot week 20
- * Verandering in de gemiddelde dagelijkse-activiteiteenheden, gemeten gedurende een periode van 2 weken, vanaf baseline tot week 18-20

Verkennde eindpunten:

- * Verandering vanaf baseline tot week 20 in de helling van de zuurstofopname-efficiëntie (VO₂/logVE-helling), ventilatiedrempel (met behulp van de V-slope-methode), VO₂-herstelkinetiek, percentage voorspelde pVO₂, circulatie-power (VO₂ × systolische bloeddruk [BD]) en inspanningsduur

* Verandering ten opzichte van baseline van de gemiddelde

dagelijkse-activiteiteenheden in week 6-8 en in week 12-14

* Verandering ten opzichte van baseline van de totale symptoomscore van de KCCQ

en de subdomeinen ervan, vanaf baseline tot week 20

Veiligheidseindpunt:

* Incidentie van door proefpersonen gemelde bijwerkingen en ernstige

bijwerkingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hartfalen (HF) treft ongeveer 26 miljoen mensen wereldwijd, met elk jaar meer dan 3,5 miljoen mensen met nieuwe diagnoses en is een uiteindelijke route voor veel ziekten die het hart aantasten (Hilfiker-Kleiner et al., 2006). Symptomen van dyspneu, vermoeidheid, verhoogde behoefte aan rust, lageweinig energie en moeite met lopen of klimmen correleren met een lagere kwaliteit van leven en hoger sterfterisico (Heo, 2008; Flynn, 2009; Malhotra, 2016; Swank, 2012).

Inspanningsintolerantie, die zich gewoonlijk manifesteert door dyspneu en vermoeidheid bij inspanning, is het voornaamste symptoom van HF en vaak het eerste symptoom dat patiënten ertoe beweegt om medische hulp in te roepen. Bepaling van de inspanningscapaciteit in het dagelijks leven wordt veel gebruikt om de ernst van HF in te delen, bijvoorbeeld de functionele classificatie van de New York Heart Association (NYHA) en de functionele classificatie van de Canadian Cardiovascular Society. Deze bepalingen zijn sterk prognostisch voor de uitkomsten op lange termijn. Zelfs kleine verbeteringen in de inspanningscapaciteit als gemeten aan de hand van CPET correleren met verbeterde overleving (Swank, 2012).

Weinig therapieën hebben verbeteringen van de inspanningscapaciteit aangetoond. Momenteel hebben alleen angiotensine-converterend-enzym-remmers (ACE-remmers) productlabels waarop een positief effect op de inspanningscapaciteit bij patiënten met HFREF wordt beschreven.

In dit onderzoek wordt de hypothese getoetst dat verbetering van de hartfunctie

met de cardiale myosineactivator OM (een geneesmiddeltherapie die de cardiale contractiliteit direct verhoogt) de inspanningstolerantie verbetert.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

* Het evalueren van het effect van behandeling met omecamtiv mecarbil (OM) in vergelijking met placebo op de inspanningscapaciteit zoals bepaald door middel van cardiopulmonale inspanningstests (CPET) na 20 weken behandeling met OM of placebo

Secundaire doelstelling:

* Het evalueren van het effect van behandeling met OM in vergelijking met placebo op de dagelijkse activiteit zoals bepaald door middel van accelerometrie

Verkennde doelstelling:

* Het evalueren van de relaties tussen inspanningscapaciteit (bepaald door middel van CPET), dagelijkse activiteit (bepaald door middel van accelerometrie) en symptomen (bepaald aan de hand van de KCCQ [Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire])

Veiligheidsdoelstelling:

* Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van OM in vergelijking met placebo, zoals gemeten aan de hand van de incidentie van door proefpersonen gemelde bijwerkingen

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind multicenter-onderzoek met parallelle groepen bij proefpersonen met hartfalen met verminderde ejectiefractie (HFrEF). Ongeveer 270 geschikte proefpersonen zullen in een verhouding van 2:1 worden gerandomiseerd naar behandeling met ofwel omecamtiv mecarbil dan wel placebo. De randomisatie zal worden gestratificeerd op basis van de RER (Respiratory Exchange Ratio) bij de baseline-CPET ($< 1,15$, $\geq 1,15$) en persisterende atriumfibrillatie bij de screening (J/N). Het aantal patiënten met aanhoudende atriumfibrillatie bij de screening zal worden beperkt tot ongeveer 20%, en patiënten met paroxysmale atriumfibrillatie zullen worden uitgesloten.

In gevallen waarin een proefpersoon de CPET van week 20 niet kan voltooien zoals gepland vanwege COVID-19, kunnen die proefpersonen doorgaan op IP (onderzoeksmiddel) totdat het bezoek kan worden voltooid voor maximaal 12 extra weken (in totaal maximaal 32 weken op IP), en alleen na goedkeuring van de medische toezichthouder. Bovendien moet de onderzoeker proberen het bezoek in week 20 met de CPET zo dicht mogelijk bij de oorspronkelijk geplande datum af te ronden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Met het onderzoeksproduct zal worden begonnen bij 25 mg oraal (PO) tweemaal daags (BID), het product zal op basis van de plasmaconcentraties vóór de dosis in week 2 en week 6 worden getitreerd tot doses van 25, 37,5 of 50 mg BID en er zal mee worden doorgegaan gedurende in totaal 20 weken. Alle proefpersonen zullen worden behandeld met standaardzorgbehandelingen voor HF, overeenkomend met regionale richtlijnen voor de klinische praktijk.

Inschatting van belasting en risico

Proefpersonen moeten het ziekenhuis gedurende een periode van 26-42 weken 10 keer bezoeken en zullen tijdens deze periode driemaal worden gebeld in het kader van telefonische follow-up. Procedures zijn onder meer een lichamelijk onderzoek (3x), registreren van vitale functies (9x) en gewicht (5x), ECG (6x), echocardiogram (1x, indien nodig), cardiopulmonale inspanningstest (2x) en afname van monsters van bloed (8x) en urine (1x). We zullen de proefpersonen tijdens 4 bezoeken vragen om een vragenlijst in te vullen. Tijdens het onderzoek zullen we de proefpersonen vragen om per keer (4x) gedurende perioden van 2 weken een ActiGraph-horloge te dragen om hun niveau van dagelijkse activiteit te meten.

Als de hoeveelheid omecamtiv mecarbil (OM) in het bloed een zeer hoog gehalte bereikt, kunnen proefpersonen symptomen van een verminderde bloedvoorziening van het hart (myocardischemie) of hartaanval (myocardinfarct) ontwikkelen. De bijwerkingen van het gebruik van OM in combinatie met andere geneesmiddelen zijn onbekend.

Contactpersonen

Publiek

Cytokinetics, Inc.

East Grand Avenue 280
South San Francisco CA 94080
US

Wetenschappelijk

Cytokinetics, Inc.

East Grand Avenue 280

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)

- * Man of vrouw, * 18 tot * 85 jaar oud
- * Voorgeschiedenis van chronisch HF, gedefinieerd als het nodig zijn van continue behandeling met geneesmiddelen voor HF gedurende minimaal 3 maanden vóór de screening
- * NYHA-klasse II of III bij de screening
- * Linker ventriculaire ejectiefractie * 35%
- * Onder maximaal verdragen HF-standaardzorgbehandeling die overeenkomt met regionale richtlijnen voor de klinische praktijk, indien niet gecontra-indiceerd en indien in overeenstemming met het oordeel van de onderzoeker wat betreft de klinische status van de proefpersoon. Bèta-blokkerdosis moet gedurende 30 dagen vóór de randomisatie stabiel zijn.
- * NT-proBNP-niveau * 200 pg/ml
- * Piek-VO2 * 75% van de voorspelde normale waarde met RER * 1,05 bij een screenings-CPET, bevestigd door een centraal CPET-laboratorium

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Paroxismale atriumfibrillatie of -flutter gedocumenteerd binnen de voorafgaande 6 maanden en waarvoor behandeling vereist is, elektrocardioversie of ablatieprocedure voor atriumfibrillatie binnen 6 maanden, of van plan om te proberen het sinusritme binnen 6 maanden vóór de randomisatie te herstellen.

Proefpersonen met aanhoudende atriumfibrillatie en geen sinusritme gedocumenteerd in de voorafgaande 6 maanden zijn toegestaan.

- * Symptomatische bradycardie, tweedegraads Mobitz type II, of derdegraads hartblok zonder pacemaker.
- * Lopende of geplande inschrijving bij hartrevalidatie.
- * Hulp nodig bij het lopen of gebruik van een mobiliteitshulpmiddel zoals een gemotoriseerd hulpmiddel, rolstoel of rollator. Het gebruik van een wandelstok voor stabiliteit bij het wandelen is aanvaardbaar als de proefpersoon in staat wordt geacht een CPET te ondergaan.
- * Ernstig medisch voorval of zware medische procedure binnen 3 maanden vóór de randomisatie, waaronder: ziekenhuisopname, chirurgie, niervervangingstherapie of hartprocedure. Hieronder vallen episoden van gedecompenseerd HF waarvoor IV HF-behandeling nodig is.
- * Bij de screening: Systolische BD in rust > 140 mmHg of < 85 mmHg, of diastolische BD > 90 mmHg (gemiddelde van triplo's); Hartfrequentie in rust > 90 slagen per minuut, of < 50 slagen per minuut (gemiddelde van triplo's); Zuurstofverzadiging met kamerlucht $< 90\%$; Hemoglobine $< 10,0$ g/dl; Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) < 30 ml/min/1,73m² (aan de hand van de gewijzigde MDRD-vergelijking [Modification of Diet in Renal Disease]); Leverfunctiestoornis gedefinieerd als een totaal bilirubine (TBL) $\times 2$ de bovengrens van normaal (ULN), of als alanineaminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT) $\times 3 \times$ ULN. Patiënten met een gedocumenteerd Gilbert-syndroom en TBL $\times 2 \times$ ULN als gevolg van ongeconjugeerde hyperbilirubinemie, zonder andere leverfunctiestoornis, zijn toegestaan.
- * Significante nadelige bevinding tijdens CPET bij de screening, die volgens de onderzoeker een veilige deelname aan het onderzoek verhindert
- * Mannelijke proefpersoon met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, die niet bereid is zijn partner op de hoogte te brengen van zijn deelname aan dit klinische onderzoek.
- * Vrouwelijke proefpersoon is zwanger of geeft borstvoeding of is van plan zwanger te worden of borstvoeding te geven tijdens de behandeling met het onderzoeksproduct (IP; OM of placebo) of binnen 5 dagen na het einde van de behandeling met IP.

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:	09-07-2020
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	omecantiv mecarbil 25 mg tablet
Generieke naam:	omecantiv mecarbil 25 mg tablet
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	omecantiv mecarbil 37.5 mg tablet
Generieke naam:	omecantiv mecarbil 37.5 mg tablet
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	omecantiv mecarbil 50 mg tablet
Generieke naam:	omecantiv mecarbil 50 mg tablet

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum:	12-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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

EUCTRTBC-NL

NCT03759392

NL67921.100.18