

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek om mavacamten te evalueren bij volwassenen met symptomatische, niet-obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Gepubliceerd: 21-11-2022 Laatste bijgewerkt: 05-10-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506352-24-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstellingen: • Het beoordelen van de werkzaamheid van een 48 weken durende kuur met mavacamten in vergelijking met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56426

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Mavacamten voor niet-obstructieve HCM

Aandoening

- Hartaandoeningen, congenitaal
- Hart- en vaataandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Symptomatische hartspierziekte van de linker ventrikel, Symptomatische niet-obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Myokardia, Inc.
Overige ondersteuning: Myokardia;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cardiomyopathie, Symptomatische Niet-obstructieve Hypertrofische

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten:

- Verandering vanaf baseline in KCCQ-23 CSS in week 48
- Verandering vanaf baseline in pVO2 in week 48

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Verandering vanaf baseline in VE/VC02-helling tot week 48
- Percentage deelnemers met minstens 1 klasse NYHA-verbetering vanaf baseline tot week 48
- Percentage deelnemers met (1) pVO2 $\geq 1,5$ ml/kg/min en NYHA-verbetering ≥ 1 ; of (2) pVO2 ≥ 3 ml/kg/min en geen verergering van NYHA, vanaf baseline tot week 48
- Verandering in NT-proBNP vanaf baseline tot week 48
- Verandering in cTn-T vanaf baseline tot week 48
- Verandering in HCMSQ-SoB-domein vanaf baseline tot week 48
- Tijd tot eerste MACE-plus-voorvallen gedefinieerd als eender welk CV

overlijden, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte, ziekenhuisopname

voor hartfalen of ziekenhuisopname voor aritmie of geschikte ICF therapie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De werkzaamheid van veelgebruikte geneesmiddelen om symptomatische patiënten met nHCM te behandelen (bètablokkers, verapamil en diltiazem) kan worden beperkt door bijwerkingen en bradycardie. Bijgevolg zijn er veiligere en doeltreffendere behandelingen om de symptomen te verminderen en de functionele capaciteit van patiënten met nHCM te verhogen door de recente gezamenlijke commissie van de Amerikaanse vereniging voor cardiologie/Amerikaanse hartvereniging (ACC/AHA) inzake richtlijnen voor de klinische praktijk geïdentificeerd als onvervulde medische behoeften.

Volgens de opdrachtgever heeft mavacamten het potentieel om aan deze onvervulde behoefte te voldoen. In tegenstelling tot huidige beschikbare behandelingen is mavacamten een first-in-class, selectieve en omkeerbare modulator van cardiale myosine die zich richt op de onderliggende pathofysiologie van de ziekte.

Dyspneu en vermoeidheid zijn de meest voorkomende symptomen gemeld door patiënten met nHCM. Dyspneu in verband met nHCM kan worden toegeschreven aan verminderde LV-compliantie als kenmerk van HCM. De vorming van een buitensporig aantal kruisbruggen tussen myosine en actine die aanhouden tijdens diastole bij patiënten met HCM vermindert de diastolische compliantie. Verminderde LV-compliantie verhoogt de vullingsdruk van het linkerventrikel (LVFP) die weer de LA-druk verhoogt en daardoor afscheiding van vloeistof in het longweefsel veroorzaakt. Het opgehoopte vocht in de longen veroorzaakt vooral bij inspanning dyspneu. Mavacamten kan dyspneu verminderen door de LV-compliantie te verhogen door het aantal kruisbruggen die tijdens diastole aanhouden, te verminderen. Verhoogde LV-compliantie vermindert de verhoogde LVFP die dyspneu veroorzaakt.

Bètablokkers en niet-dihydropyridine calciumkanaalblokkeerders worden vaak gebruikt om patiënten met symptomatische nHCM te behandelen, maar in tegenstelling tot mavacamten, richten ze zich niet op de abnormale vorming van kruisverbindingen die de onderliggende factor van de ziekte zijn. Therapie met deze geneesmiddelen kan worden beperkt door bijwerkingen.

Gegevens uit klinische onderzoeken met mavacamten suggereren dat mavacamten een mogelijk veilige behandelingsoptie kan bieden om symptomen te verminderen en het inspanningsvermogen te verhogen bij patiënten met nHCM.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506352-24-00 raadpleeg het CTIS

register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstellingen:

- Het beoordelen van de werkzaamheid van een 48 weken durende kuur met mavacamten in vergelijking met placebo op de door patiënten gerapporteerde gezondheidsstatus (symptomen en fysieke beperkingen)
- Het beoordelen van de werkzaamheid van een 48 weken durende kuur met mavacamten in vergelijking met placebo op inspanningsvermogen

Belangrijkste secundaire doelstellingen:

- Het evalueren van de effecten van mavacamten op inspanningsvermogen zoals gemeten aan de hand van VE/VCO₂
- Het evalueren van de effecten van mavacamten op de NYHA-classificatie
- Het evalueren van de effecten van mavacamten op de samenstelling van NYHA en pVO₂
- Het evalueren van de effecten van mavacamten op cardiale biomarkers van hartwandspanning
- Het evalueren van de effecten van mavacamten op cardiale biomarkers van myocardiaal letsel
- Het evalueren van de effecten van mavacamten op door patiënten gerapporteerde kortademigheid
- Het evalueren van de effecten van mavacamten op de samenstelling van cardiovasculaire voorvallen

Onderzoeksopzet

CV027031 is een fase-3, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicentrisch, internationaal onderzoek in parallelle groepen ter evaluatie van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van mavacamten in vergelijking met placebo bij deelnemers met symptomatische nHCM. Het onderzoek zal ongeveer 420 deelnemers randomiseren in 180 centra in een verhouding van 1:1 naar mavacamten en placebo. Randomisatie wordt gestratificeerd volgens New York Heart Association (NYHA)-klasse (II of III), soort lichaamsbeweging (loopband of hometrainer), gebied (Azië*, Noord-Amerika, Europa en de rest van de wereld) en gebruik van bètablokkers bij baseline (ja/nee). Alle deelnemers zullen een dubbelblinde onderzoeksbehandeling krijgen vanaf het moment dat de eerste deelnemer wordt gerandomiseerd tot de laatst gerandomiseerde deelnemer 48 weken onderzoeksbehandeling heeft voltooid. Om aan het onderzoek deel te nemen, moeten deelnemers het volgende hebben: 1) New York Heart Association (NYHA) functionele classificatie II of III en klinische samenvattingsscore voor de vragenlijst over cardiomyopathie van Kansas City-23 (KCCQ-23 CSS) ≤ 80 2) Verhoogde cardiale wandspanning (verhoogde N-terminaal pro-breinnatriuretisch peptide/breinnatriuretisch peptide volgens de in het protocol beschreven drempels) 3) Cardiale wanddikte ≥ 15 mm (of ≥ 13 mm in geval van familiegeschiedenis) 4) Ejectiefractie linkerventrikel (LVEF) $\geq 60\%$ 5) Diastolische disfunctie van het linkerventrikel ($E/e' > 14$ OF linkeratriumvolume-index > 34 ml/m² OF myocardiale schade zoals geïndiceerd

door verhoogde cardiale troponine > 99e percentiel van de bovengrens van de normaalwaarde van de door het analyserende laboratorium gebruikte test 6) Uitstroombaangradie*nt van het linkerventrikel < 30 mmHg in rust en < 50 mmHg na provocatie (Valsalva en na lichaamsbeweging). Er kunnen geen cardiale geneesmiddelen worden gestart of stopgezet en de dosis mag niet worden aangepast binnen 2 weken voor de screening en tot de dag van de randomisatie. In week 48 na de onderzoeksbehandeling worden de effecten van mavacamten op de gezondheidstoestand (symptomen en fysieke beperkingen) in vergelijking met placebo beoordeeld aan de hand van verandering vanaf baseline in KCCQ-23 CSS en het effect op het inspanningsvermogen aan de hand van verandering vanaf baseline in piek-zuurstofverbruik (pVO₂). De 2 primaire eindpunten werden geselecteerd om de symptomen en functionele beperkingen te beoordelen die het vaakst door deelnemers met nHCM als storend werden gemeld: inspanningsdyspneu, vermoeidheid en beperkt inspanningsvermogen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksinterventie voor CV027031 Geneesmiddel Sterkte IP/Non-IP/AxMP Mavacamten 1 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg en 15 mg OP Met PBO vergelijkbare N.v.t. OP mavacamten, orale capsule

Inschatting van belasting en risico

In het algemeen is het baten-risicoprofiel van mavacamten positief en rechtvaardigt het verdere evaluatie in de populatie met nHCM die een hoge on vervulde medische behoefte heeft. Dit onderzoek werd ontworpen met geschikte maatregelen om eventueel mogelijke gezondheidsrisico's voor deelnemende patiënten te controleren en te minimaliseren.

Rekening houdend met de klinische ervaring met mavacamten tot nu toe en de mate van controle en voorzorgsmaatregelen die deel uitmaken van het onderzoeksprotocol, omvat deelname aan dit onderzoek een aanvaardbaar risico voor patiënten die voldoen aan de inclusie-/exclusiecriteria en die toestemmen om deel te nemen aan het onderzoek.

Een onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole (Data Monitoring Committee, DMC) is verantwoordelijk voor het waarborgen van de belangen van de onderzoeksdeelnemers door gedurende het hele onderzoek veiligheidsgegevens te controleren. De DMC en de opdrachtgever evalueren het baten-risicoprofiel van het onderzoek continu. Deze evaluatie is gebaseerd op alle beschikbare gegevens, met vooral aandacht voor: (i) AE's of andere veiligheidstendensen in dit of eender welk ander klinisch onderzoek van BMS-986427, waarvan de kenmerken, de ernst en/of frequentie suggereren dat deelnemers zouden worden blootgesteld aan een onredelijk en aanzienlijk risico op ziekte of letsel; (ii) nieuwe gegevens die onredelijk en aanzienlijk risico op ziekte of letsel suggereren.

Als dergelijke evaluatie suggereert dat het baten-risicoprofiel van het onderzoek ongunstig is geworden voor deelnemers, zal de opdrachtgever de

inschrijving en/of behandeling pauzeren tot verdere evaluatie van de gegevens en kan interactie met de geschikte gezondheidsautoriteit(en) over mogelijke acties plaatsvinden. Dergelijke acties zijn o.a. (maar zijn niet beperkt tot) voortzetting van het onderzoek, aanzienlijke aanpassing of beëindiging van het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Myokardia, Inc.

Sierra Point Parkway 1000
Brisbane, CA 94005
US

Wetenschappelijk

Myokardia, Inc.

Sierra Point Parkway 1000
Brisbane, CA 94005
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. Deelnemers moeten tenminste 18 jaar zijn of de plaatselijke meerderjarigheidsleeftijd hebben op het tijdstip van ondertekening van de geïnformeerde toestemming 2. Een vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking voor deelname als ze niet zwanger is of geen borstvoeding geeft en als minstens 1 van de volgende voorwaarden van toepassing is: (1) Ze is geen vrouw van vruchtbare leeftijd OF (2) Ze is een vrouw van vruchtbare leeftijd en gebruikt tijdens de interventieperiode en minstens 4 maanden na de laatste dosis onderzoeksinterventie een uiterst doeltreffende anticonceptiemethode 3. Er zijn geen bijkomende anticonceptiemethoden vereist voor mannelijke deelnemers 4. Diagnose van HCM in overeenstemming met de huidige richtlijnen van de Amerikaanse raad voor cardiologie (American College of Cardiology Foundation)/Amerikaanse vereniging voor cardiologie en de Europese vereniging voor cardiologie 5. Piek LVOT-drukgradiënt < 30 mmHg in rust en < 50 mmHg met provocatie (Valsalva-manoeuvre en stress-echocardiografie) 6. CPET: gedocumenteerde zuurstofsaturatie in rust $> 90\%$ bij de screening. Kan rechtop een CPET uitvoeren en heeft een respiratoire ruilverhouding (respiratory exchange ratio, RER) $\geq 1,0$ bij de screening per centrale uitlezing. Als de RER tussen 0,91 en 1,0 ligt, kan de deelnemer worden ingeschreven als het centrale CPET-laboratorium bepaalt dat de piekinspanning is bereikt. Deelnemers met minder dan een piekprestatie kunnen niet worden ingeschreven voor aandoeningen zoals beschreven in de CPET-laboratoriumhandleiding 7. New York Heart Association (NYHA)-klasse II of III 8. NT-proBNP ≥ 200 pg/ml of BNP ≥ 70 pg/ml 9. LVEF $\geq 60\%$ 10. KCCQ-23 CSS Score ≤ 85 bij screening

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Medische aandoeningen die verband houden met HCM - Gekende infiltratieve of stapelingsziekte die cardiale hypertrofie veroorzaakt die nHCM simuleert, zoals de ziekte van Fabry, amyloidose of het syndroom van Noonan met LV hypertrofie
Opmerking: Onderzoekers mogen deelnemers niet screenen die uitgebreide Echo-kenmerken hebben die wijzen op amyloidose, inclusief abnormale global longitudinale spanning in de setting van een passend klinisch beeld, waaronder een lage spanning op het ECG en ernstig verhoogd NT-proBNP of BNP
- Voorgeschiedenis van onverklaarde syncope binnen 6 maanden voor de screening - Voorgeschiedenis van aanhoudende ventriculaire tachycardie (> 30 seconden) binnen 6 maanden voor de screening - Paroxysmale of persisterende (niet-permanente) AF gedetecteerd op het moment van de screening. Permanente AF is toegelaten als de deelnemer antistolling neemt en de onderzoeker meent dat de hartslag voldoende onder controle is - CV ziekten of behandelingen die naar de mening van de onderzoeker de onvoorspelbaarheid of verandering van het klinische beloop van de deelnemer kunnen verhogen - Acut hartfalen vanaf 4 weken voor de screening tot randomisatie - Coronaire hartziekte die interventie vereist, inclusief Myocardinfarct (verhoging van hartenzymen in combinatie met symptomen van ischemie of nieuwe ischemische ecg-veranderingen),

coronaire bypassoperatie of een andere grote CV operatie, beroerte of kortstondige ischemische aanval in de afgelopen 90 dagen - Vrouwen die borstvoeding geven of zwangere vrouwen Eerdere/gelijktijdige behandeling - Eender welke aanpassingen aan be*tablokkers, verapamil of diltiazem binnen 2 weken vo*o*r de screening en tot de dag van randomisatie. - Gelijktijdig gebruik van sterke remmers van cytochroom P450 (CYP) 2C19 Opmerking: Het gebruik moet worden gestaakt gedurende minimaal 5 eliminatiehalfwaardetijden voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksinterventie. Andere exclusiecriteria - Eender welke andere ernstige aandoening die naar de mening van de onderzoeker deelname aan het onderzoek en opvolging kan verhinderen, inclusief actieve besmetting met COVID-19 4 weken voorafgaand aan de screening tot randomisatie - Afronding van een onderzoek met een onderzoekshulpmiddel < 30 dagen voorafgaand aan screening of een geneesmiddel <5 halfwaardetijden vo*o*r de screening - Deelnemers die een onderzoek met mavacamten of aficamten hebben afgerond - Deelnemend aan een andere studie en een onderzoeksbehandeling krijgt (onderzoekshulpmiddel of geneesmiddel) anders dan de onderzoeksinterventie die in deze studie wordt gegeven

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	31-08-2023
Aantal proefpersonen:	31
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Mavacamten
Generieke naam:	Mavacamten

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2023
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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
CTIS	CTIS2023-506352-24-00
EudraCT	EUCTR2021-005329-26-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05582395
CCMO	NL82368.091.22