

Resultaten klinische studie

In deze samenvatting worden slechts de resultaten van één studie gerapporteerd. Onderzoekers moeten de resultaten van vele soorten studies bekijken om te begrijpen of een studiegeneesmiddel werkt, hoe het werkt en of het veilig is om het aan patiënten voor te schrijven. De resultaten van deze studie kunnen verschillen van die van andere studies die de onderzoekers bekijken.

Sponsor: Pfizer Inc.

**Onderzocht(e)
geneesmiddel(en):** ARRY-371797 (PF-07265803)

Protocolnummer: C4411002 (ARRAY-797-301)

Studieperiode: 17 april 2018 tot 13 oktober 2022

Studietitel: Een studie naar ARRY-371797 (PF-07265803) bij patiënten met symptomatische gedilateerde cardiomyopathie veroorzaakt door een mutatie in het lamine A/C-gen (REALM-DCM)

[Een fase 3 multinationale, gerandomiseerde, met placebo-gecontroleerde studie naar ARRY-371797 (PF-07265803) bij patiënten met symptomatische gedilateerde cardiomyopathie veroorzaakt door een mutatie in het lamine A/C-gen (REALM-DCM)]

Datum(s) van dit verslag: 21 september 2023

– Hartelijk dank–

Als u hebt deelgenomen aan deze studie, wil Pfizer, de sponsor, u bedanken voor uw deelname.

In deze samenvatting worden de studieresultaten beschreven. Neem contact op met de arts of het personeel van uw studiecentrum als u vragen hebt over de studie of de resultaten.

Waarom werd deze studie uitgevoerd?

Wat is gedilateerde cardiomyopathie veroorzaakt door een mutatie in het *LMNA*-gen?

Gedilateerde cardiomyopathie (DCM) ontstaat wanneer het hart groter en zwakker wordt dan normaal. Hierdoor kan het bloed niet goed genoeg door het lichaam gepompt worden. Er bestaan veel redenen voor het ontstaan van DCM, maar mutaties of veranderingen van het DNA (genetisch materiaal) zijn een belangrijke oorzaak van DCM. De deelnemers aan deze studie hadden een genetische vorm van DCM, ook wel bekend als LMNA-gerelateerde DCM. Dit type DCM wordt veroorzaakt door een mutatie in het DNA van het gen dat het lamine A/C-eiwit aanmaakt. Dit eiwit is belangrijk voor de structuur en functie van veel cellen in het lichaam, waaronder de cellen in het hart.

Symptomen van LMNA-gerelateerde DCM beginnen meestal bij jongvolwassenen en mensen van middelbare leeftijd, en de persoon ontwikkelt vaak een hartritmestoornis. Een hartritmestoornis is een aandoening waarbij de persoon last heeft van een onregelmatige hartslag of een hart dat te snel of te langzaam klopt. Mettertijd kunnen de symptomen erger worden. De persoon kan ook problemen hebben met hun hartwaarden, hartfalen ervaren of een embolie (of bloedstolsel) ontwikkelen, wat allemaal levensbedreigend kan zijn.

Vaak worden geneesmiddelen voorgeschreven om de symptomen van LMNA-gerelateerde DCM te verminderen en kan een pacemaker worden gebruikt om de hartslag te controleren. Een implanteerbare cardioverter-defibrillator wordt vaak aangeraden om dodelijke hartritmestoornissen te voorkomen. Een implanteerbare cardioverter-defibrillator is een hulpmiddel dat in het lichaam geïmplant wordt. Het stuurt een schok naar het hart wanneer het een ernstige hartritmestoornis detecteert.

Ondanks deze behandelingen kan LMNA-gerelateerde DCM dodelijk zijn en kunnen sommige mensen een harttransplantatie nodig hebben.

Wat is ARRY-371797?

ARRY-371797 is een studiegeneesmiddel. Dit houdt in dat het nog niet is goedgekeurd door de Food and Drug Administration (FDA) van de Verenigde Staten of een andere regelgevende instantie voor gebruik bij het behandelen van ziektes, waaronder DCM.

ARRY-371797 is een geneesmiddel dat door onderzoekers ontwikkeld wordt voor gebruik bij DCM dat veroorzaakt wordt door een mutatie in het LMNA-gen. De onderzoekers geloofden dat ARRY-371797 mogelijk een belangrijk eiwit zou kunnen onderdrukken. Onderdrukken betekent dat de werking van iets tegengehouden wordt. Dit houdt de aanmaak tegen van andere eiwitten waarvan bekend is dat ze schade kunnen toebrengen aan de cellen in het hart.

Wat was het doel van deze studie?

Het belangrijkste doel van deze studie is om het effect te observeren van het gebruik van ARRY-371797 op het vermogen van deelnemers om een 6 minuten durende wandeltest te voltooien.

De onderzoekers wilden de volgende zaken nagaan:

Welk effect had het nemen van ARRY-371797 op de afstand die deelnemers konden afleggen bij de 6 minuten durende wandeltest?

Welke medische problemen vertoonden de deelnemers tijdens de studie?

Wat gebeurde er tijdens de studie?

Hoe werd de studie uitgevoerd?

Als eerst werden alle deelnemers door een studiearts onderzocht om er zeker van te zijn dat zij konden deelnemen aan de studie. Dit wordt een screeningperiode genoemd.

De deelnemers werden daarna verdeeld over 2 groepen:

- Deelnemers in de ene groep kregen twee keer per dag 400 mg ARRAY-371797
- Deelnemers in de andere groep kregen een placebo. Een placebo bevat geen geneesmiddel, maar ziet eruit als het studiegeneesmiddel.

De deelnemers werden willekeurig aan elke behandelgroep toegewezen. Dit wordt een 'gerandomiseerde' studie genoemd, waardoor de behandelgroepen gebalanceerd en gelijk zijn voor de vergelijking.

De studiedeelnemers en de onderzoekers wisten niet wie ARRAY-371797 en wie de placebo gebruikte. Dit wordt een 'geblindeerde' studie genoemd. De studiedeelnemers werden willekeurig ingedeeld in groepen.

Deelnemers bezochten de kliniek aan het begin van de studie, bij weken 4, 8, 12 en 24 en daarna elke 12 weken.

Deelnemers deden een 6 minuten durende wandeltest tijdens de studiebezoeken, waarbij het aantal meters werd gemeten dat de deelnemers in 6 minuten konden stappen. De onderzoekers controleerden ook de gezondheid van de deelnemers tijdens de studie en vroegen hun hoe ze zich voelden.

Voor de eerste 68 deelnemers die hun week 24-beoordeling voltooiden (of die hun deelname aan de studie beëindigden voordat de 24 behandelweken waren verstreken) werd er een analyse van de resultaten van de 6 minuten durende wandeltest uitgevoerd.

Een diagram met wat er in de studie is gebeurd wordt getoond in Afbeelding 1.

Afbeelding 1: Studieplan



Waar vond deze studie plaats?

De sponsor voerde deze studie uit op 31 locaties in 6 landen in Europa, Noord-Amerika en de VS.

Wanneer vond deze studie plaats?

De studie ging van start op 17 april 2018 en werd beëindigd op 13 oktober 2022.

Wie heeft aan deze studie deelgenomen?

De studie bevatte deelnemers met genetische DCM als gevolg van een mutatie in het *LMNA*-gen. De deelnemers voldeden ook aan de inclusie-/exclusiecriteria voor zaken als leeftijd, soort aandoening, ernst, voorgaande behandelingen, etc.

- In totaal namen 44 mannen deel.
- In totaal namen 33 vrouwen deel.
- Alle deelnemers waren tussen de 23 en 72 jaar

Deelnemers werden 24 weken lang behandeld. Van de 77 deelnemers die aan de studie begonnen, hebben 51 deelnemers 24 weken van de studiebehandeling voltooid.

De redenen waarom de 77 deelnemers de studie verlieten, waren:

- 61 deelnemers gingen weg omdat de sponsor de studie beëindigde (dit was de meest voorkomende reden)
- 6 deelnemers gingen weg uit eigen beweging
- 5 deelnemers gingen weg vanwege een niet-gespecificeerde reden
- 3 deelnemers zijn gestorven (van geen van de sterfgevallen wordt gedacht dat het gerelateerd was aan de studiegeneesmiddelen)
- 2 deelnemers waren niet beschikbaar voor verdere controles (er kon geen contact met ze opgenomen worden)

Hoelang heeft de studie geduurd?

De studiedeelnemers namen deel aan de studie met variërende tijdsduur. De volledige studie duurde ongeveer 4 jaar en 6 maanden totdat de sponsor de studie beëindigde vanwege 'zinloosheid'. Dit kwam doordat er geen voordelen werden geobserveerd bij de groep met ARRY-371797 vergeleken met de placebo. Onderzoekers geloofden dat het toevoegen van meer deelnemers aan de studie de resultaten niet zou veranderen.

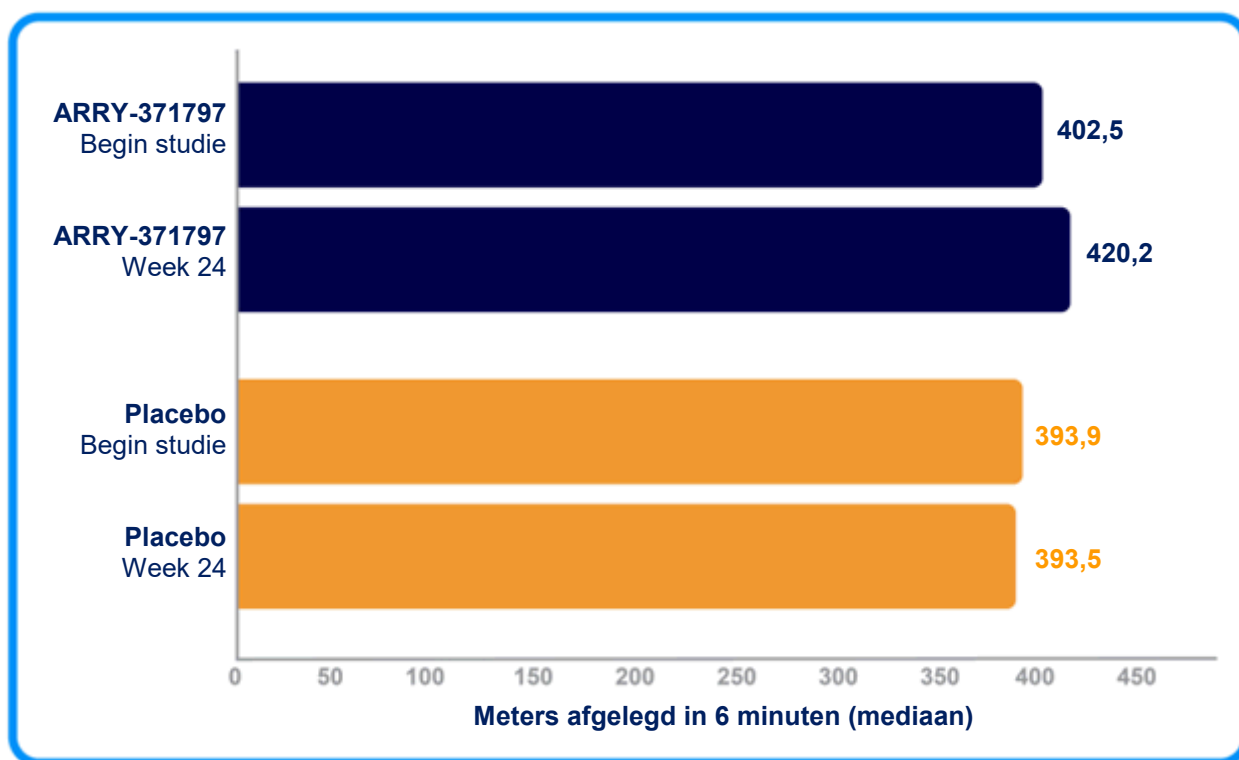
Toen de studie in oktober 2022 was voltooid, begon de sponsor met het evalueren van de verzamelde informatie. De sponsor heeft vervolgens een verslag van de resultaten opgesteld. Dit is een samenvatting van dat verslag.

Wat waren de resultaten van de studie?

Welk effect had het nemen van ARRY-371797 op de afstand die deelnemers konden afleggen bij de 6 minuten durende wandeltest?

Onderzoekers maten het aantal meters dat deelnemers in 6 minuten konden afleggen (de 6 minuten durende wandeltest). De resultaten worden getoond in afbeelding 2. De mediaan is het middelste nummer in een set met waarden, wanneer deze waarden van klein naar groot worden gezet.

Afbeelding 2: Het mediane aantal meters dat in 6 minuten is afgelegd



Was er een verschil in de afgelegde afstand na de behandeling met ARRY-371797 vergeleken met de placebo?

De onderzoekers hebben besloten dat deze resultaten waarschijnlijk het gevolg zijn van toeval. Dit betekent dat de studieresultaten op klinisch gebied geen zinvolle verschillen toonden (er waren in de praktijk geen echte verschillen tussen deelnemers) tussen het nemen van ARRY-371797 en de placebo wat betreft de afgelegde afstanden.

Dit betekent niet dat iedereen in deze studie dezelfde resultaten vertoonde. Dit is slechts een samenvatting van de voornaamste bevindingen van deze studie. Andere studies kunnen andere resultaten hebben.

Welke medische problemen vertoonden de deelnemers tijdens de studie?

De onderzoekers hebben alle medische problemen genoteerd die de deelnemers tijdens de studie hebben ervaren. Deelnemers konden medische problemen hebben om redenen die geen verband hielden met de studie (bijvoorbeeld veroorzaakt door een onderliggende ziekte of door toeval). De medische problemen konden ook veroorzaakt zijn door een studiebehandeling of door een ander medicijn dat de deelnemer gebruikte. Soms is de oorzaak van een medisch probleem onbekend. Door medische problemen tussen vele behandelingsgroepen in vele studies te vergelijken, proberen artsen te begrijpen welke effecten een studiegeneesmiddel op een deelnemer kan hebben.

In totaal vertoonden 69 van de 77 (89,6%) deelnemers in deze studie ten minste 1 medisch probleem. Geen enkele deelnemer verliet de studie door medische problemen. De meest voorkomende medische problemen – welke door meer dan 10% van de deelnemers werden gemeld – worden hieronder beschreven.

Hieronder vindt u instructies voor het lezen van Tabel 1 en Tabel 2.

Instructies om Tabel 1 en Tabel 2 te begrijpen.

- In de **1e** kolom van Tabel 1 en Tabel 2 staan de medische problemen die vaak tijdens de studie werden gemeld. Alle medische problemen die door meer dan 10% van de deelnemers zijn gemeld, worden opgelijst in Tabel 1. Alle ernstige medische problemen die door meer dan 1 deelnemer zijn gemeld, worden opgelijst in Tabel 2.
- In de **2e** kolom staat hoeveel van de 40 deelnemers die ARRY-371797 namen, elk medisch probleem hebben gemeld. Naast dit getal staat het percentage van de 40 deelnemers die ARRY-371797 namen en die dat medisch probleem hebben gemeld.
- In de **3e** kolom staat hoeveel van de 37 deelnemers die de placebo namen, elk medisch probleem hebben gemeld. Naast dit getal staat het percentage van de 37 deelnemers die de placebo namen en die het medisch probleem hebben gemeld.
- Met behulp van deze instructies kunt u zien dat in Tabel 1, 8 van de 40 deelnemers (20,0%) die het studiegeneesmiddel gebruikten, hebben gemeld dat ze last hadden van ventriculaire tachycardie (een hele snelle hartslag). In totaal 11 van de 37 deelnemers (29,7%) die een placebo innamen, meldden dat ze last hadden ventriculaire tachycardie.

Tabel 1. Vaak gemelde medische problemen door studiedeelnemers

Medisch probleem	ARRY-371797 (40 deelnemers)	Placebo (37 deelnemers)
Ventriculaire tachycardie (hele snelle hartslag)	8 van de 40 deelnemers (20,0%)	11 van de 37 deelnemers (29,7%)
Voorkamerfibrillatie (onregelmatige hartslag, ongecoördineerde samentrekkingen in de bovenste hartkamers)	7 van de 40 deelnemers (17,5%)	6 van de 37 deelnemers (16,2%)
Diarree (dunne ontlasting)	12 van de 40 deelnemers (30,0%)	4 van de 37 deelnemers (10,8%)
Misselijkheid (gevoel van bijna overgeven)	7 van de 40 deelnemers (17,5%)	5 van de 37 deelnemers (13,5%)
Positieve COVID (coronavirus)-test	11 van de 40 deelnemers (27,5%)	7 van de 37 deelnemers (18,9%)
Duizeligheid	9 van de 40 deelnemers (22,5%)	4 van de 37 deelnemers (10,8%)

Tabel 1. Vaak gemelde medische problemen door studiedeelnemers

Medisch probleem	ARRY-371797 (40 deelnemers)	Placebo (37 deelnemers)
Hoofdpijn	4 van de 40 deelnemers (10,0%)	6 van de 37 deelnemers (16,2%)
Dyspneu (kortademigheid)	1 van de 40 deelnemers (2,5%)	7 van de 37 deelnemers (18,9%)
Hypotensie (lage bloeddruk)	4 van de 40 deelnemers (10,0%)	4 van de 37 deelnemers (10,8%)

Hadden de deelnemers aan de studie ernstige medische problemen?

Een medisch probleem wordt als 'ernstig' beschouwd als het levensbedreigend is, er ziekenhuiszorg nodig is of het blijvende problemen veroorzaakt.

In totaal hadden 31 van de 77 deelnemers (40,3%) ernstige medische problemen. Ernstige medische problemen die werden gemeld door meer dan 1 van de in totaal 77 deelnemers worden getoond in Tabel 2.

Tabel 2. Vaak gemelde ernstige medische problemen door studiedeelnemers

Medisch probleem	ARRY-371797 (40 deelnemers)	Placebo (37 deelnemers)
Ventriculaire tachycardie (hele snelle hartslag)	5 van de 40 deelnemers (12,5%)	5 van de 37 deelnemers (13,5%)
Ventriculaire fibrillatie (onregelmatige hartslag, ongecoördineerde samentrekkingen in de onderste hartkamers)	2 van de 40 deelnemers (5,0%)	3 van de 37 deelnemers (8,1%)
Voorkamerfibrillatie (onregelmatige hartslag, ongecoördineerde samentrekkingen in de bovenste hartkamers)	1 van de 40 deelnemers (2,5%)	2 van de 37 deelnemers (5,4%)
Voorkamerflutter (snelle samentrekking van de bovenste hartkamers)	1 van de 40 deelnemers (2,5%)	1 van de 37 deelnemers (2,7%)
Acuut hartfalen (het hart pompt plotseling niet genoeg bloed meer door het lichaam)	1 van de 40 deelnemers (2,5%)	2 van de 37 deelnemers (5,4%)

Tabel 2. Vaak gemelde ernstige medische problemen door studiedeelnemers

Medisch probleem	ARRY-371797 (40 deelnemers)	Placebo (37 deelnemers)
Hartfalen (het hart pompt niet naar behoren maar bloed beweegt zich nog steeds door het lichaam)	0	3 van de 37 deelnemers (8,1%)
Acuut nierletsel (nieren werken plots niet meer naar behoren)	1 van de 40 deelnemers (2,5%)	1 van de 37 deelnemers (2,7%)

In totaal hadden 4 deelnemers in de ARRY-371797 groep een ernstig medisch probleem waarvan de onderzoekers dachten dat het te maken had met het studiegeneesmiddel. Deze ernstige medische problemen waren diarree (dunne ontlasting), hemorrhagische diarree (diarree met bloed), verminderde ejectiefractie (verminderde hoeveelheid bloed dat per hartslag het hart uitgedrukt wordt) en urticaria (jeukerige uitslag).

In totaal zijn 6 deelnemers tijdens de studie komen te overlijden (3 in de ARRY-371797 groep en 3 in de placebo-groep). Onderzoekers denken niet dat de sterfgevallen gerelateerd waren aan de studiegeneesmiddelen.

Waar vind ik meer informatie over deze studie?

Neem contact op met de arts of het personeel van uw studiecentrum als u vragen hebt over de resultaten van uw studie.

Voor meer details over uw studieprotocol kunt u terecht op:

[www.pfizer.com/research/
research_clinical_trials/trial_results](http://www.pfizer.com/research/research_clinical_trials/trial_results)

Gebruik het protocolnummer
C4411002

Het volledige wetenschappelijke verslag van deze studie is online beschikbaar op:

www.clinicaltrials.gov

Gebruik de studiereferentie
NCT03439514

www.clinicaltrialsregister.eu

Gebruik de studiereferentie
2017-004310-25

De onderzoekers bekijken de resultaten van veel studies vooraleer zij besluiten welke geneesmiddelen het beste werken en het veiligst zijn voor patiënten.

Nogmaals bedankt voor uw vrijwillige
deelname aan deze studie.

Wij doen onderzoek en proberen daarbij
de beste methodes te vinden om
patiënten te helpen, en u hebt ons
daarbij geholpen!