

Gepubliceerd: 09-11-2022 Laatste bijgewerkt: 05-10-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504861-22-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het huidige onderzoek heeft als doel aan te tonen dat Sotatercept veilig en verdraagbaar is bij pediatrische deelnemers met PAH...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Vasculaire hypertensieaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53701

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK7962-008

Aandoening

- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

pulmonaire arteriele hypertensie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor : Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning : Merck Sharp & Dohme (MSD)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord : Fase II, Pulmonaire Arteriale Hypertentie (PAH), Sotatercept

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Het evalueren van de veiligheid en de verdraagbaarheid van sotatercept gedurende 24 weken van behandeling
- Het evalueren van de PK van sotatercept gedurende 24 weken van behandeling

Secundaire uitkomstmaten

- Het evalueren van de farmacokinetiek van sotatercept gedurende 24 weken van behandeling

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

PAH is van toepassing op een groep ziekten die een progressieve toename van PVR veroorzaken, wat resulteert in RV-disfunctie en, uiteindelijk, hartfalen en een vroegtijdige dood. Bij afwezigheid van behandeling bezwijkt de meerderheid van de patiënten binnen een paar jaar na de diagnose aan hartfalen. Er is momenteel geen farmacologische behandeling voor PAH. Huidige achtergrondtherapie voor PAH omvat het verhogen van de bloedstroom door de longvaten via farmacologische manipulatie van verschillende routes om symptomen te verlichten en de klinische verergering van de ziekte te vertragen. Er is een onvervulde behoefte aan extra PAH-therapieën omdat ziekteprogressie ondanks de beschikbare opties bij de meeste patiënten aanhoudt. Via een nieuw werkingsmechanisme richt sotatercept zich op een onbalans in activine/GDF- en BMP-routesignalering, wat tot een nieuw behandelparadigma voor PAH leidt.

Genetische mutaties in de BMPR2 worden geassocieerd met de meeste gevallen van

de familiale vorm van PAH en ongeveer 25% van de gevallen van IPAH. Specifiek lijkt een aantasting van het aan BMPR2 gerelateerde signaalpad te leiden tot een ongecontroleerde proliferatie van pulmonale VSMC's, de voornaamste oorzaak van PAH. Deze gegevens wijzen sterk op een sleutelrol van leden van de TGF- β -familie in de pathogenese van PAH. Sotatercept blokkeert activine-liganden en GDF's, kan BMP's verzwakken en de remodellering van pulmonale vaten verbeteren door de Smad-signalering weer in balans te brengen. Sotatercept bindt zich aan selecte liganden in de TGF- β superfamilie om hun signalering te onderdrukken en het evenwicht te herstellen tussen de tegengestelde groeibevorderende activine/GDF en groeiremmende BMP-paden.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504861-22-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het huidige onderzoek heeft als doel aan te tonen dat Sotatercept veilig en verdraagbaar is bij pediatrische deelnemers met PAH in combinatie met PAH-achtergrondtherapieën .

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 2, interventioneel, multicenter, open-label, onderzoek met één groep onder deelnemers ≥ 1 tot < 18 jaar met PAH WHO-groep 1 (gebaseerd op gedocumenteerde, historische diagnostische RHC). PAH WHO-groep 1 bestaat uit IPAH, erfelijke PAH, door medicijnen/toxine veroorzaakte PAH, PAH geassocieerd met CTD, PAH-CHD met shuntsluiting meer dan 6 maanden voor de screeningsperiode, en PAH geassocieerd met coïncidentele shunt. In aanmerking komende deelnemers hebben PAH geïnclassificeerd als WHO-FC I of symptomatische PAH geïnclassificeerd als WHO-FC II tot IV.

Vier leeftijdsgebonden cohorten worden achtereenvolgens opgenomen van de oudste naar de jongste, als volgt:

- Cohort 1: ≥ 12 tot < 18 jaar (N=12)
- Cohort 2: ≥ 6 tot < 12 jaar (N=12)
- Cohort 3: ≥ 2 tot < 6 jaar (N=12)
- Cohort 4: ≥ 1 tot < 2 jaar (N=6)

Elke volgende cohort met jongere deelnemers begint pas met het onderzoek als de veiligheid en PK-gegevens (na 4 doseringsbezoeken) zijn geëvalueerd voor ten minste de eerste 4 PK-evalueerbare deelnemers (gedefinieerd als deelnemers met ten minste 1 evalueerbare steekproef na de baseline) in de onmiddellijk voorafgaande, cohort met oudere deelnemers. De dosis sotatercept voor elke daaropvolgende jongere cohort kan worden aangepast om soortgelijke

blootstelling te verkrijgen als bij volwassenen, op basis van de beoordeling van veiligheidsgegevens door het EDMC en PK en veiligheidsgegevens door de siDMC van de sponsor.

Onderzoeksproduct en/of interventie

N/A

Inschatting van belasting en risico

Voor dit onderzoek zullen patiënten worden blootgesteld aan invasieve procedures zoals het afnemen van bloed, lichamelijk onderzoek, ECG monitoring, studiemedicatie toediening, ouders of voogden zal gevraagd worden om vragen te beantwoorden omtrent medicatie en de gezondheidstoestand van hun kind en op geregelde tijden het ziekenhuis te bezoeken met hun kind voor controle bezoeken en/of een afsluitend telefonisch contact.

Het kan niet worden gegarandeerd dat deelnemers aan klinische onderzoeken rechtstreeks baat ondervinden van de behandeling tijdens de deelname, omdat klinische onderzoeken zijn bedoeld om informatie te verkrijgen over de veiligheid en werkzaamheid van een experimenteel geneesmiddel. Gegevens uit klinische onderzoeken bij kinderen zijn echter beperkt.

In het PULSAR-onderzoek ontving meer dan 90% van de deelnemers bij de baseline een tweevoudige of drievoudige PAH-achtergrondtherapie, gericht op meerdere bestaande therapeutische paden. De behandeling met sotatercept leidde tot hemodynamische en functionele verbeteringen bij deze deelnemers, waaronder degenen die maximale PAH-therapie kregen met combinaties van twee/drie medicijnen en intraveneuze prostacycline.

De resultaten van PULSAR toonden overtuigend, voorlopig bewijs van de veiligheid en werkzaamheid van sotatercept bij volwassenen. Omdat de onderliggende pathobiologie vergelijkbaar is tussen volwassen en pediatrische patiënten met PAH WHO-groep 1, en omdat de eiwitdoelen die door sotatercept worden gebonden bij alle mensen identiek zijn, zijn de effecten van sotatercept bij pediatrische patiënten naar verwachting vergelijkbaar met die bij volwassenen.

Contactpersonen

Publiek

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39
Haarlem 2031 BN
NL

Wetenschappelijk

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39
Haarlem 2031 BN
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Hier worden de belangrijkste inclusiegenoemd. Een complete lijst van inclusie criteria wordt beschreven in het onderzoeksprotocol.

1. Mannelijke of vrouwelijke deelnemers van ≥ 1 tot < 18 jaar oud op het moment van het verstrekken van gedocumenteerde geïnformeerde toestemming/instemming:

- Cohort 1: leeftijd ≥ 12 tot < 18 jaar oud
- Cohort 2: leeftijd ≥ 6 tot < 12 jaar oud
- Cohort 3: leeftijd ≥ 2 tot < 6 jaar oud

- Cohort 4: leeftijd ≥ 1 tot < 2 jaar oud
- 2. Gedocumenteerde, historische diagnostische RHC op elk moment vóór de screening ter bevestiging van de diagnose van PAH WHO-groep 1
- 3. Voor de bovengenoemde historische RHC zijn de diagnostische criteria de gemiddelde druk van de longslagader ≥ 20 mmHg in rust, de pulmonale capillaire wiggendruk of de einddiastolische druk van de linkerventrikel ≤ 15 mmHg en de PVR geïndexeerd op lichaamsoppervlak, ≥ 3.0 WU.m²
- 4. PAH geclassificeerd als WHO-FC I of symptomatische PAH geclassificeerd als WHO-FC II tot IV.
- 5. Deelnemers moeten een stabiele dosis (doses) PAH-achtergrondtherapie krijgen
- 6. Arteriële bloeddruk bij screening binnen het normale bereik voor de percentielen voor leeftijd, geslacht en hoogte
- 7. Linker ventriculaire ejectiefractie $\geq 50\%$ op de echo bij screening

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Hier worden de belangrijkste exclusie criteria genoemd. Een complete lijst van exclusie criteria wordt beschreven in het onderzoeksprotocol.

1. Geschiedenis van linkszijdig hartfalen, inclusief mitralisklepdegeneratie (bijvoorbeeld matige of grotere mitrale of aortaregurgitatie of stenose), obstructie van de uitstroombaan van het linkerventrikel en/of links decompensatie (bijvoorbeeld restrictieve of gedilateerde cardiomyopathie)
2. Ernstige (op basis van de mening van de onderzoeker) aangeboren of ontstane afwijkingen van de long, thorax en/of het middenrif
3. Voorgeschiedenis van het syndroom van Eisenmenger, Potts shunt, atriele septostomy binnen 180 dagen voor screening visites, of atriele septostomy met Eisenmenger fysiologie
4. Niet-gerepareerde of resterende cardiale shunt met $Q_p/Q_s > 1,5$
5. Diagnose van veno-occlusieve longziekten, pulmonale capillaire hemangiomatose, of openlijke tekenen van capillaire en/of veneuze betrokkenheid
6. PAH geassocieerd met portale hypertensie
7. Bekende viscerale (long, lever of hersenen) arterioveneuze misvorming(en)
8. Voorgeschiedenis van volledige of partiële pneumonectomie
9. Onbehandelde meer dan milde obstructieve slaapapneu
10. Voorgeschiedenis van bekende pericardiale constrictie
11. Familiegeschiedenis van plotse cardiale dood of lang-QT-intervalsyndroom
12. Elke huidige of eerdere geschiedenis van symptomatische coronaire ziekte (myocardinfarct, percutane coronaire interventie, coronaire bypassoperatie of cardiale anginale pijn op de borst) binnen 6 maanden vóór de screening
13. Cerebrovasculair accident binnen 3 maanden vóór screening
14. Eerdere blootstelling aan sotatercept of luspatercept of heeft een allergische reactie gehad op een van hun hulpstoffen
15. Neemt momenteel deel aan of heeft een onderzoek voltooid met andere

onderzoeksmedicaties (kleine molecuul of biologics) binnen 30 dagen vóór of binnen 5 halfwaardetijden van die onderzoeksmedicatie (welke langer is) voor screening

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek : 2
Type : Interventie onderzoek
Blinding : Open / niet geblindeerd
Controle : Geen controle groep
Doel : Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status : Werving gestart
(Verwachte) startdatum : 11-12-2023
Aantal proefpersonen : 1
Type : Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort : Geneesmiddel
Merknaam : Sotatercept
Generieke naam : Sotatercept

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum : 09-11-2022
Soort : Eerste indiening
Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO
Datum : 30-01-2023

Soort :	Eerste indiening
Toetsingscommissie :	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum :	19-07-2023
Soort :	Amendement
Toetsingscommissie :	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum :	01-08-2023
Soort :	Amendement
Toetsingscommissie :	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum :	08-08-2023
Soort :	Amendement
Toetsingscommissie :	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum :	01-09-2023
Soort :	Amendement
Toetsingscommissie :	METC Brabant (Tilburg)

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	CTIS2023-504861-22-00
EudraCT	EUCTR2022-000478-25-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05587712
CCMO	NL82408.028.22