

Gepubliceerd: 14-09-2021 Laatste bijgewerkt: 19-07-2024

Het doel van deze studie is het beoordelen van de effecten van behandeling met sotatercept (plus maximaal getolereerde PAH-achtergrondbehandeling) versus placebo (plus maximaal getolereerde PAH-achtergrondbehandeling) op de tijd tot het eerste...

<b>Ethische beoordeling</b>	Goedgekeurd WMO
<b>Status</b>	Werving gestart
<b>Type aandoening</b>	Longvaataandoeningen
<b>Onderzoekstype</b>	Interventie onderzoek

## Samenvatting

### ID

NL-OMON54241

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

ZENITH

### Aandoening

- Longvaataandoeningen

### Synoniemen aandoening

Pulmonale Arteriele Hypertensie; verhoogde bloeddruk in de bloedvaten van de longen

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

Primaire sponsor :	Acceleron Pharma Inc., a wholly-owned subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA
Overige ondersteuning :	Acceleron

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord : Fase 3, Pulmonale arteriële hypertensie, Sotatercept

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt is de tijd tot het eerste voorval van overlijden door welke oorzaak dan ook, longtransplantatie of ziekenhuisopname van  $\geq 24$  uur gerelateerd aan PAH-verslechtering.

Alle voorvallen worden beoordeeld door een geblindeerde, onafhankelijke commissie bestaande uit klinische experts.

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire werkzaamheidseindpunten

De secundaire eindpunten zijn als volgt gerangschikt:

1. Totale overleving
2. Transplantaatvrije overleving
3. Percentage deelnemers dat een mortaliteitsvoorval ondervond bij EOS
4. Verandering t.o.v. de baseline in REVEAL Lite 2.0-risicoscore in week 24
5. Percentage deelnemers dat een lage of intermediaire ( $\leq 7$ ) REVEAL Lite 2-risicoscore bereikt in week 24
6. Verandering t.o.v. de baseline in NT-proBNP-gehalte in week 24
7. Verandering t.o.v. de baseline in gemiddelde pulmonale arteriële druk (mPAP) in week 24
8. Verandering t.o.v. de baseline in PVR in week 24

9. Percentage deelnemers met verbetering van WHO FC aan het einde van de

DBPC-behandelingsperiode

10. Verandering t.o.v. de baseline in 6MWD in week 24

11. Verandering t.o.v. de baseline in cardiale output (CO) in week 24

12. Verandering t.o.v. de baseline in de indexscore op de schaal van EuroQoL-5 dimensies, 5 niveaus (EQ-5D-5L) in week 24

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Pulmonale arteriële hypertensie is een progressieve, fatale ziekte die duidelijke beperkingen veroorzaakt in lichamelijke activiteit en kwaliteit van leven, zelfs wanneer behandeld met goedgekeurde therapieën. Deze fase 3-studie wordt ondersteund door gegevens uit de fase 2-studie A011-09 (PULSAR; NCT03496207), waarin deelnemers die een goedgekeurde enkelvoudige of combinatietherapie voor PAH namen, gerandomiseerd werden om gedurende 24 weken aanvullend sotatercept of placebo te krijgen. De PULSAR-studie toonde een statistisch significante verbetering aan in het primair eindpunt, de pulmonale vasculaire resistentie (PVR). Bovendien werden verbeteringen waargenomen in de 6 minuten wandelafstand (6MWD), niveaus van N terminaal prohormoon B-type natriuretisch peptide (NT proBNP) en andere eindpunten.

### Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is het beoordelen van de effecten van behandeling met sotatercept (plus maximaal getolereerde PAH-achtergrondbehandeling) versus placebo (plus maximaal getolereerde PAH-achtergrondbehandeling) op de tijd tot het eerste voorval van overlijden door welke oorzaak dan ook, longtransplantatie of ziekenhuisopname van  $\geq 24$  uur gerelateerd aan PAH-verslechtering bij deelnemers met WHO FC III of FC IV PAH met hoog risico op mortaliteit.

## Onderzoeksopzet

Een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerd, multicenter onderzoek met parallelle groepen

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Elke voor de studie geschikte deelnemer wordt in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar één van de 2 behandelingsgroepen voorafgaand aan het starten van de DBPC-behandelingsperiode. • Groep 1: Placebo subcutaan (s.c.) toegediend om de 21 dagen plus PAH-achtergrondbehandeling • Groep 2: Sotatercept aan een opstartdosis van 0,3 mg/kg met een doeldosis van 0,7 mg/kg, s.c. toegediend om de 21 dagen plus PAH-achtergrondbehandeling

## Inschatting van belasting en risico

De volgende bijwerkingen van sotatercept komen zeer vaak voor (gemeld bij meer dan 10% van de deelnemers aan voltooide placebogecontroleerde onderzoeken voor verschillende deelnemersgroepen): Hoofdpijn, toename van rode bloedcellen, hemoglobine, hematocriet (toename van het aantal rode bloedcellen in de bloedbaan) Verhoogde bloeddruk/hypertensie, Virusinfectie van de bovenste luchtwegen/longontsteking (infectie van de borst), Duizeligheid, Opvliegers, Laag aantal witte bloedcellen, Blaasontsteking, Laag aantal bloedplaatjes (bloedcellen die betrokken zijn bij de bloedstolling), Gevoel van lichamelijke zwakte of verlies van kracht, Zich moe voelen, Gevoel van verdoofdheid of tintelingen in de huid, Spierspasmen, Koorts, Letsel aan/pijn in arm en/of been, Braken, Rugpijn, Uitdroging, Spierpijn op de borst, Misselijkheid, Toename van bloedcreatinine (verslechtering van de nierfunctie), Kortademigheid, Lage bloeddruk, Zwelling van benen, Diarree, Afname van kaliumgehalten in het bloed, Teleangiëctasie (kleine rode, draadachtige patronen van bloedvaten op de huid), Bloedneus.

Dit is geen volledige lijst van alle bijwerkingen die kunnen optreden, omdat er risico's of bijwerkingen van sotatercept kunnen zijn die momenteel onbekend zijn of niet kunnen worden voorspeld. Er zijn ook bepaalde risico's verbonden aan het gebruik van sotatercept: Tijdens wetenschappelijke onderzoeken naar sotatercept werd melding gemaakt van toename in rode bloedcellen, hemoglobine (een molecuul in het bloed dat zuurstof vervoert) en hematocriet (een manier om de hoeveelheid rode bloedcellen te meten), evenals toename van de bloeddruk die mogelijk behandeld moet worden. Een toename van het aantal rode bloedcellen kan leiden tot daarmee gepaard gaande voorvallen zoals hoofdpijn, hoge bloeddruk, bloedstolling in uw bloedvaten, gebrek aan toevoer van bloed en zuurstof naar uw hersenen,

schade aan organen en ogen, en overlijden. Verder een afname van het aantal witte bloedcellen en bloedplaatjes in kankeronderzoeken met sotatercept. Deze veranderingen kunnen een mogelijk risico van infectie en bloeding inhouden.

Alle geneesmiddelen kennen een mogelijk risico op een allergische reactie, die levensbedreigend kan worden als deze niet snel behandeld wordt. Praat onmiddellijk met uw onderzoeksarts als u tijdens het onderzoek een van de volgende symptomen krijgt: netelroos; jeuk; zwelling van gezicht, ogen, lippen, tong of keel; piepende ademhaling; moeite met ademen of slikken; blozen of rood worden van het gezicht; pijn of kramp in de buik; of ongemak op de borst. Sotatercept is een eiwit en daarom kan het lichaam antilichamen aanmaken.

## Contactpersonen

### Publiek

Acceleron Pharma Inc., a wholly-owned subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA

126 East Lincoln Ave. 2000  
Rahway NJ 07065  
US

### Wetenschappelijk

Acceleron Pharma Inc., a wholly-owned subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA

126 East Lincoln Ave. 2000  
Rahway NJ 07065  
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. 18 tot en met 75 jaar zijn
2. Gedocumenteerde diagnose van rechterhartkatheterisatie vóór de screening, die de diagnose bevestigt van WHO PAH Groep 1, met een van de volgende subtypes:
  - Idiopathische PAH
  - Erfelijke PAH
  - Geneesmiddel-/toxine-geïnduceerde PAH
  - PAH in verband met CTD
  - PAH in verband met enkelvoudige, aangeboren systemische naar pulmonale shunts minstens 1 jaar na herstelling
3. Symptomatische PAH geclassificeerd als WHO FC III of IV
4. REVEAL Lite 2.0 risicoscore van  $\geq 9$
5. Rechterhartkatheterisatie uitgevoerd tijdens de screening (of binnen 2 weken voorafgaand aan de screening, indien uitgevoerd in het klinisch studiecentrum) met een gedocumenteerde minimale PVR van  $\geq 5$  Wood-eenheden en een pulmonale capillaire wiggedruk (PCWP) of linkerventriculaire einddiastolische druk (LVEDP) van  $\leq 15$  mmHg
6. Klinisch stabiel en op stabiele doses van maximaal getolereerde (volgens het oordeel van de onderzoeker) dubbele of drievoudige PAH-achtergrondbehandelingen gedurende ten minste 30 dagen voorafgaand aan de screening
7. Vruchtbare vrouwen moeten:
  - 2 negatieve zwangerschapstests op urine of serum hebben, gecontroleerd door de onderzoeker voorafgaand aan de opstart van de studiebehandeling; moet akkoord gaan met regelmatige zwangerschapstests op urine of serum in de loop van de studie en tot 8 weken na de laatste dosis studiegeneesmiddel
  - Indien seksueel actief met een mannelijke partner
    - zeer doeltreffende anticonceptie gebruikt hebben zonder onderbreking, vanaf minstens 28 dagen voorafgaand aan de opstart van het studiegeneesmiddel EN
    - akkoord gaan met verder gebruik van zeer doeltreffende anticonceptie in

combinatie met een  
barriere methode tijdens de studie (inclusief tijdens  
dosisonderbrekingen), en  
gedurende 16 weken (112 dagen) na stopzetting van de studiebehandeling

- Geen borstvoeding geven, bloed, eicellen of ovum doneren gedurende de hele studie en tot  
minstens 16 weken (112 dagen) na de laatste dosis studiebehandeling

8. Mannelijke deelnemers moeten:

- Akkoord gaan een condoom te gebruiken, gedefinieerd als een latex of niet-latex condoom  
voor mannen dat NIET uit een natuurlijk (dierlijk) membraan gemaakt is (bijvoorbeeld polyurethaan), bij geslachtsgemeenschap met een zwangere vrouw of een vruchtbare vrouw  
tijdens deelname aan de studie, tijdens dosisonderbrekingen en gedurende minstens 16 weken (112 dagen) na stopzetting van het studiegeneesmiddel, zelfs als ze een geslaagde vasectomie ondergaan hebben
- Geen bloed of sperma doneren gedurende de hele studie en gedurende 16 weken (112 dagen) na de laatste dosis studiebehandeling

9. In staat zijn zich aan het schema van studiebezoeken en alle protocolverplichtingen te houden, en die te begrijpen

10. In staat zijn schriftelijke geïnformeerde toestemming te begrijpen en te verstrekken

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. Diagnose van PH WHO-groep 2, 3, 4 of 5
2. Diagnose van de volgende groep 1 subtypes van PAH: PAH geassocieerd met het humaan immunodeficiëntievirus en PAH geassocieerd met portale hypertensie
3. Diagnose van pulmonale veno-occlusieve ziekten of pulmonale capillaire hemangiomatose of  
manifeste tekenen van capillaire en/of veneuze betrokkenheid
4. Hemoglobine bij screening boven de geslachtsspecifieke bovengrens van normaal (ULN),  
volgens plaatselijke laboratoriumtest
5. Trombocytenaantal bij de baseline  $< 50.000/\text{mm}^3$  ( $< 50,0 \times 10^9/\text{l}$ ) bij de screening
6. Baseline systolische bloeddruk  $< 85$  mmHg bij screening
7. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven

8. Gehaltes alanine-aminotransferase of aspartaat-aminotransferase in serum of totaal bilirubine  $> 3.0 \times \text{ULN}$
9. Momenteel geregistreerd in een studie naar gelijk welk ander onderzoeksmiddel of heeft dergelijke studie afgerond, binnen 30 dagen voorafgaand aan de datum van ondertekende geïnformeerde toestemming voor klein molecuulgeneesmiddelen of binnen 5 halfwaardetijden voor biologische middelen
10. Eerdere blootstelling aan of bekende allergische reactie op sotatercept, de hulpstoffen of luspatercept
11. Voorgeschiedenis van pneumonectomie
12. Onbehandelde meer dan milde obstructieve slaapapneu
13. Voorgeschiedenis van bekende pericarditis constrictiva
14. Voorgeschiedenis van restrictieve of congestieve cardiomyopathie
15. Elektrocardiogram (ECG) met gecorrigeerd QT-interval volgens Fridericia (QTcF)  $> 500$  ms tijdens de screeningperiode
16. Persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van lang QT-syndroom of plots cardiaal overlijden
17. Linkerventrieklejectiefractie  $< 45\%$  op historisch echocardiogram binnen 1 jaar voorafgaand aan het screeningbezoek
18. Huidige of eerdere voorgeschiedenis van symptomatische coronaire ziekte (eerder myocardinfarct, percutane coronaire interventie, coronaire arteriële bypass graftoperatie, of cardiale anginale pijn op de borst) in de 6 maanden voorafgaand aan het screeningbezoek
19. Cerebrovasculair accident binnen 3 maanden voorafgaand aan het screeningbezoek
20. Belangrijke ( $\geq 2+$  regurgitatie) hartklepziekte met mitralisklepregurgitatie of aortaregurgitatie
21. Ondergaat momenteel dialyse of moet binnen de komende 12 maanden worden gedialyseerd

## Onderzoeksopzet

### Opzet

Fase onderzoek : 3  
Type : Interventie onderzoek



Onderzoeksmodel :	Parallel
Toewijzing :	Gerandomiseerd
Blinding :	Dubbelblind
Controle :	Placebo
Doel :	Behandeling / therapie

## Deelname

Nederland	
Status :	Werving gestart
(Verwachte) startdatum :	22-08-2022
Aantal proefpersonen :	7
Type :	Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort :	Geneesmiddel
Merknaam :	Sotatercept (ActRIIA-IgG1Fc)
Generieke naam :	Sotatercept

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum :	14-09-2021
Soort :	Eerste indiening
Toetsingscommissie :	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum :	15-11-2021
Soort :	Eerste indiening
Toetsingscommissie :	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum :	08-06-2022
Soort :	Amendement
Toetsingscommissie :	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum :	14-06-2022
Soort :	Amendement

Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)  
Goedgekeurd WMO  
Datum : 10-09-2022  
Soort : Amendement

Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)  
Goedgekeurd WMO  
Datum : 17-10-2022  
Soort : Amendement

Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)  
Goedgekeurd WMO  
Datum : 17-03-2023  
Soort : Amendement

Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)  
Goedgekeurd WMO  
Datum : 06-04-2023  
Soort : Amendement

Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)  
Goedgekeurd WMO  
Datum : 22-08-2023  
Soort : Amendement

Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)  
Goedgekeurd WMO  
Datum : 14-12-2023  
Soort : Amendement

Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)  
Goedgekeurd WMO  
Datum : 15-02-2024  
Soort : Amendement

Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)  
Goedgekeurd WMO  
Datum : 05-03-2024  
Soort : Amendement

Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)  
Goedgekeurd WMO  
Datum : 21-06-2024  
Soort : Amendement

Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)  
Goedgekeurd WMO  
Datum : 11-07-2024  
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

<b>Register</b>	<b>ID</b>
EudraCT	EUCTR2021-001498-21-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04896008
CCMO	NL78790.028.21