

Gepubliceerd: 29-04-2020 Laatste bijgewerkt: 19-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515669-32-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het doel van deze studie is de superioriteit aan te tonen van macitentan 75 milligram (mg) in het verlengen van de tijd tot de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54353

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

UNISUS

Aandoening

- Longvaataandoeningen

Synoniemen aandoening

Pulmonale Hypertensie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor : Janssen-Cilag

Overige ondersteuning : sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord : Arteriële, Hypertensie, Pulmonale

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Dubbelblinde behandelingsperiode:

Tijd tot de eerste door het Comité voor klinische gebeurtenissen (CEC)

vastgestelde morbiditeit of mortaliteit (M/M).

Secundaire uitkomstmaten

Dubbelblinde behandelingsperiode: Verandering van basislijn tot week 24 in 6MWD

Dubbelblinde behandelingsperiode: Tijd tot het eerste optreden van ofwel

CEC-beoordeelde dood ofwel ziekenhuisopname wegens PAH

Dubbelblinde behandelingsperiode: Verandering van basislijn tot week 24 in

PAH-symptomen gebaseerd op PAH-SYMPACT-vragenlijst - Cardiopulmonale

Symptoomdomeinscore.

Dubbelblinde behandelingsperiode: Verandering van basislijn tot week 24 in

PAH-symptomen op basis van PAH-SYMPACT vragenlijst - cardiovasculaire

symptoomdomeinscore.

Dubbelblinde behandelingsperiode: Tijd tot overlijden tussen Randomisatie en

einde van de dubbelblinde behandeling (EDBT)

Behandelingsuitbreidingsperiode: Tijd tot overlijden tussen randomisatie en einde studie (EOS)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pulmonale arteriële hypertensie (PAH) is een syndroom van diverse etiologie en pathogenese, gekenmerkt door een aanhoudende toename van pulmonale vasculaire weerstand (PVR) die zich ontwikkelt tot rechter hartfalen en overlijden. PAH wordt geassocieerd met structurele veranderingen in de pulmonale vasculatuur en rechter ventrikel. De veranderingen in de vasculatuur omvatten vasoconstrictie, hermodellering van de vaatwand en trombose in situ.

Het blijft een ernstige en ongeneeslijke ziekte ondanks de beschikbaarheid van meerdere geneesmiddelen die actief zijn via vier toedieningsroutes (iv, subcutaan, oraal en geïnhaleerd).

De momenteel gebruikte therapieën richten zich op drie hoofdroutes die belangrijk zijn in de endotheliale functie: de prostacycline- en stikstofoxide (NO) -routes, die bij PAH-patiënten onvoldoende tot expressie komen, en de endotheline-route, die bij PAH-patiënten tot overexpressie komt.

Gepubliceerde gegevens uit het COMPERA-register toonden aan dat in een populatie van niet eerder behandelde, pas gediagnosticeerde PAH-patiënten het sterftcijfer 1 jaar na de diagnose varieerde van 2,8% in het cohort met laag risico tot 21,2% in het cohort met hoog risico volgens vooraf gedefinieerde ziekterisicocriteria omvatten de beoordeling van de Wereldgezondheidsorganisatie functionele klasse (WHO FC) van de patiënt, resultaten van de 6 minuten loopafstand test (6MWT), b-type natriuretisch peptide (BNP) of N-terminal pro BNP (NT-proBNP) waarden en hemodynamische waarden (dwz rechter atriumdruk, cardiale index en gemengde veneuze zuurstofverzadiging).

Macitentan (JNJ-67896062 [ook bekend als ACT-064992]) is een endotheelreceptorantagonist (ERA) die de binding van endotheline-1 (ET-1) aan zowel ETA- als ETB-receptoren remt. Macitentan 10 mg eenmaal daags (qd) is wereldwijd goedgekeurd voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie

(PAH, WHO-groep 1) om de ziekteprogressie te vertragen en het aantal ziekenhuisopnames voor PAH te verminderen, als monotherapie of in combinatie met andere PAH-therapieën. met andere PAH-therapieën.

Macitentan 10 mg eenmaal daags (qd) is wereldwijd goedgekeurd voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH, WHO-groep 1) om de ziekteprogressie te vertragen en het aantal ziekenhuisopnames voor PAH als monotherapie of in combinatie met andere PAH-therapieën te verminderen.

Gezien de huidige behoefte om het resultaat op lange termijn (dwz overleving) verder te verbeteren, door het verder voorkomen van morbiditeitsgebeurtenissen en / of het verbeteren van de status van het ziekterisico voor patiënten voor klinische verslechtering en overlijden gedefinieerd door specifieke criteria (bijv. Inspanningscapaciteit, WHO FC, NT -proBNP), kunnen patiënten baat hebben bij het ontvangen van macitentan in een hogere dosis om ETB-receptoren, die tot overexpressie worden gebracht in de longen / vaten van patiënten met PH-gerelateerde ziekte, verder te blokkeren.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515669-32-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het doel van deze studie is de superioriteit aan te tonen van macitentan 75 milligram (mg) in het verlengen van de tijd tot de eerste door de commissie voor klinische gebeurtenissen (CEC) vastgestelde morbiditeit of mortaliteit (M/M) bij deelnemers met symptomatische pulmonale arteriële hypertensie (PAH) in vergelijking met macitentan 10 mg.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectief, multicenter, dubbelblind, dubbel-dummy, gerandomiseerd, actief gecontroleerd, parallel-groep, groep-sequentieel, adaptief, event-driven superioriteitsonderzoek bij patiënten met PAH (PH-groep 1) in fase 3, om de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van 75 mg macitentan versus 10 mg macitentan.

- Screening periode (Max 30 dagen)
- 4 weken durende inlooperperiode (indien nodig)
- gerandomiseerde dubbelblinde periode: 1:1 randomizatie - 10mg macitentan + matching placebo / of / 75 mg macitentan + matching placebo.
- safety follow-up periode / open label periode

Onderzoeksproduct en/of interventie

1:1 randomizatie periode Groep 1: macitentan 10mg + matching placebo Groep 2: macitentan 75mg + matching placebo Macitentan en bijpassende placebo worden geleverd als filmomhulde tabletten met een dosissterkte van 10 mg, 37,5 mg of 75 mg in kindveilige flessen. De tabletten worden oraal toegediend en moeten tijdens de maaltijd in hun geheel (dwz niet fijngemaakt, gespleten of gekauwd) met water worden doorgeslikt. De doseringsfrequentie zal eenmaal per dag zijn. Extensie periode open label: Macitentan 75mg voor alle deelnemers die aan de criteria voldoen

Inschatting van belasting en risico

Algemene baten / risicobeoordeling

De algehele baten / risicobeoordeling voor deze klinische studie wordt om de volgende redenen aanvaardbaar geacht:

- Er is nog steeds een duidelijke onvervulde medische noodzaak om ziekteprogressie (en overlijden) verder uit te stellen en ziekenhuisopname voor PAH te verminderen.
- Macitentan 75 mg kan deelnemers een krachtigere alternatieve behandelingsoptie bieden dan macitentan 10 mg om de progressie van de ziekte en de tijd tot overlijden verder te vertragen (zie rubriek 4.3).
- Alleen deelnemers die voldoen aan alle inclusiecriteria en geen van de uitsluitingscriteria (gespecificeerd in paragraaf 5), mogen deelnemen aan dit onderzoek. De selectiecriteria omvatten adequate bepalingen om het risico te minimaliseren en het welzijn van deelnemers aan het onderzoek te beschermen, met name met de vereiste van aanvankelijk beperkte uitsluitingscriteria.
- De veiligheid wordt gedurende het hele onderzoek nauwlettend gevolgd:
 - * Over het algemeen zullen veiligheidsevaluaties (zie paragraaf 8.3) worden uitgevoerd tijdens geplande bezoeken tijdens het onderzoek, zoals aangegeven in het activiteitenprogramma. De frequentie van bezoeken en geplande studiebeoordelingen worden toereikend geacht om een **nauwgezette veiligheidscontrole van de deelnemers aan het onderzoek te garanderen en hun ziekteprogressie te beoordelen.
 - * De onderzoeker of de aangewezen persoon documenteert ongevraagde AE's zoals aangegeven in aanhangsel 4.
 - * Alle klinisch significante afwijkingen (inclusief afwijkingen die aan het einde van het onderzoek / vroegtijdige stopzetting blijven bestaan) zullen door de onderzoeker worden gevolgd tot de genezing is verholpen of totdat een klinisch stabiele toestand is bereikt.

Veiligheidsmaatregelen zijn opgenomen in dit protocol om het potentiële risico voor deelnemers te minimaliseren, waaronder:

- * Aanlooperperiode met macitentan 10 mg voor vooraf gedefinieerde deelnemers (zie rubriek 4.1)
- * Aanvankelijk beperkte inclusiecriteria (zie sectie 5)

- * Initiële veiligheidsbewaking (zie paragraaf 8.3)
 - * Er wordt speciale aandacht besteed aan de AE's van bijzonder belang zoals gedefinieerd in paragraaf 8.4.5
 - * Er worden specifieke aanbevelingen gegeven voor onderbreking en stopzetting van de studiebehandeling (rubriek 7)
 - * Het onderzoek wordt tijdens de uitvoering nauwlettend gevolgd door een extern onafhankelijk data monitoring committee (IDMC).
 - * Ernstige leverbijwerkingen van bijzonder belang (HAESI's) zullen worden beoordeeld door de ILSDRB (zie paragraaf 8.4.5)
- Het is de verantwoordelijkheid van de onderzoeker om het individuele voordeel / risico van de toediening van studie-interventie, evenals de mate van onrust veroorzaakt door studieprocedures op individueel deelnemersniveau, te bewaken en de studie-interventie of de studie te staken als hij / zij van mening is dat voortzetting schadelijk zou zijn voor het welzijn van de deelnemer.
- Meer gedetailleerde informatie over de bekende en verwachte voordelen en risico's van macitentan is te vinden in de IB en lokale voorschrijfinformatie.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Graaf Engelbertlaan 75
Breda 4837 DS
NL

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Graaf Engelbertlaan 75
Breda 4837 DS
NL

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)

- Doelgroep: ouder dan of gelijk aan (\geq) 18 jaar (of de wettelijke leeftijd van toestemming in het rechtsgebied waar de studie plaatsvindt).
- Doelgroep: Symptomatische pulmonale arteriële hypertensie (PAH) in de World Health Organization, functionele klasse (WHO FC) II, III of IV.
- Doelgroep: PAH subtype vallend in een van de onderstaande classificaties: Idiopathisch; erfelijk; door geneesmiddelen of toxinen veroorzaakt; gerelateerd aan: Bindweefselziekte, HIV-infectie, portaalhypertensie, en Congenitale hartziekte met kleine/incidentele hartafwijking met systemische-naar-pulmonale shunt (bijvoorbeeld atriumseptumdefect, ventrikelseptumdefect, patent ductus arteriosus, atrioventriculair septumdefect) die niet verantwoordelijk is voor de verhoogde pulmonale vasculaire weerstand (PVR) of persisterende PAH gedocumenteerd door een rechterhartkatheterisatie (RHC) \geq 1 jaar na eenvoudige reparatie van de systemische-naar-pulmonale shunt.
- PAH-diagnose bevestigd door hemodynamische evaluatie in rust op enig moment vóór de screening: Gemiddelde longslagaderdruk (mPAP) groter dan ($>$) 20 millimeter kwik (mm Hg), en Pulmonary artery wedge pressure (PAWP) of linker ventrikel end diastolic pressure (LVEDP) kleiner dan of gelijk aan (\leq) 15 mm Hg, en PVR \geq 3 Wood Units (d.w.z. \geq 240 dyn*sec/cm⁵).
- In staat om de 6-minuten wandeltest (6MWT) uit te voeren met een minimale afstand van 50 meter (m) en een maximale afstand van 440 m bij de screening. Deelnemers die bij de screening meer dan 440 m kunnen lopen, komen in aanmerking indien zij zich in WHO FC III of IV bevinden en de n-terminal prohormone of brain natriuretic peptide of n-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) spiegel bij de screening \geq 300 nanogram per liter (ng/L) is, gebaseerd op de resultaten van het centrale laboratorium.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Bekende aanwezigheid van drie of meer van de volgende risicofactoren voor hartfalen met behouden ejectiefractie bij de screening, gebaseerd op dossiers die de gedocumenteerde medische voorgeschiedenis bevestigen: Body mass index

(BMI) > 30 kilogram per vierkante meter (kg/m^2), Diabetes mellitus van elk type, Essentiële hypertensie (zelfs indien goed gecontroleerd); Coronaire hartziekte, dat wil zeggen een van de volgende: geschiedenis van stabiele angina, of bekende stenose van meer dan 50 procent (%) in een kransslagader, of geschiedenis van myocardinfarct, of geschiedenis van of geplande coronaire bypass-transplantatie en/of coronaire stenting.

- Aanwezigheid van matige of ernstige obstructieve longziekte (geforceerd expiratoir volume in 1 seconde [FEV1] / geforceerde vitale capaciteit [FVC] < 70%; en FEV1 < 60% van voorspeld na toediening van een bronchodilator) bij deelnemers met een bekende of vermoede geschiedenis van significante longziekte zoals gedocumenteerd door een spirometrietest die binnen 1 jaar voorafgaand aan de screening is uitgevoerd.

- Bekende matige tot ernstige leverfunctiestoornis, gedefinieerd als Child-Pugh klasse B of C, gebaseerd op dossiers die de gedocumenteerde medische geschiedenis bevestigen.

- Serum aspartaat aminotransferase (AST) en/of alanine aminotransferase (ALT) > 1,5* bovengrens van normaal (ULN) bij screening.

- Hemoglobine < 100 gram per liter (g/L) (< 10 gram per deciliter [g/dL]) bij screening

Onderzoeksoepzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status :	Werving gestart
(Verwachte) startdatum :	21-12-2021
Aantal proefpersonen :	12
Type :	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort :	Geneesmiddel
Merknaam :	Opsumit
Generieke naam :	macitentan
Soort :	Geneesmiddel
Merknaam :	Opsumit
Generieke naam :	macitentan
Registratie :	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum :	29-04-2020
Soort :	Eerste indiening
Toetsingscommissie :	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum :	03-09-2020
Soort :	Amendement
Toetsingscommissie :	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum :	29-09-2020
Soort :	Eerste indiening
Toetsingscommissie :	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum :	09-11-2020
Soort :	Amendement
Toetsingscommissie :	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum :	18-11-2020
Soort :	Amendement
Toetsingscommissie :	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum :	17-02-2021
Soort :	Amendement
Toetsingscommissie :	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum : 03-03-2021
Soort : Amendement
Toetsingscommissie : CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum : 03-04-2021
Soort : Amendement
Toetsingscommissie : CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum : 14-06-2021
Soort : Amendement
Toetsingscommissie : CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum : 09-07-2021
Soort : Amendement
Toetsingscommissie : CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum : 20-07-2021
Soort : Amendement
Toetsingscommissie : CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum : 04-02-2022
Soort : Amendement
Toetsingscommissie : CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum : 23-02-2022
Soort : Amendement
Toetsingscommissie : CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum : 15-04-2022
Soort : Amendement
Toetsingscommissie : CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum : 24-05-2022
Soort : Amendement
Toetsingscommissie : CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum : 14-12-2022
Soort : Amendement
Toetsingscommissie : CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO
Datum : 29-12-2022
Soort : Amendement
Toetsingscommissie : CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO
Datum : 21-02-2023
Soort : Amendement
Toetsingscommissie : CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO
Datum : 07-03-2023
Soort : Amendement
Toetsingscommissie : CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO
Datum : 21-05-2023
Soort : Amendement
Toetsingscommissie : CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO
Datum : 13-06-2023
Soort : Amendement
Toetsingscommissie : CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO
Datum : 25-08-2023
Soort : Amendement
Toetsingscommissie : CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO
Datum : 06-09-2023
Soort : Amendement
Toetsingscommissie : CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO
Datum : 30-01-2024
Soort : Amendement
Toetsingscommissie : CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO

Datum : 31-01-2024
Soort : Amendement
Toetsingscommissie : CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO
Datum : 01-02-2024
Soort : Amendement
Toetsingscommissie : CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO
Datum : 24-07-2024
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	CTIS2024-515669-32-00
EudraCT	EUCTR2019-002533-11-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04273945
CCMO	NL73393.091.20