

Gepubliceerd: 18-12-2018 Laatste bijgewerkt: 19-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509304-16-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Om het effect van ralinepag op de tijd tot eerste beoordeelde protocol-gedefinieerde klinische verslechtering bij...

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON54562

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

ADVANCE-Outcomes ROR-PH-301 (APD811-301)

### Aandoening

- Longvaataandoeningen

### Synoniemen aandoening

hoge long bloeddruk, pulmonale arteriële hypertensie (PAH)

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

Primaire sponsor : United Therapeutics Corporation

Overige ondersteuning : the pharmaceutical industry

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord : Functionele klasse 1, hypertensie WHO, Pulmonaal

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de tijd (in dagen) tussen randomisatie en het eerste volgens het protocol gedefinieerde verergeringsgeval. Onderzoeksdeelnemers bij wie geen volgens het protocol gedefinieerde verergeringsgeval optreedt, worden gecensureerd op de dag van het laatste contact, 7 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel, op de sluitingsdatum van de interim-analyse van de gegevens of op de datum van einde onderzoek, afhankelijk van wat het eerste is.

### Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelstellingen van de studie zijn:

Om de effecten van ralinepag vanaf baseline tot week 28 te evalueren op:

- N-terminaal pro b-type natriuretisch peptide (NT-proBNP)
- 6 minuten loopafstand (6MWD)
- WGO/New York Heart Association (NYHA) functionele klasse
- Verschuiving en aandeel proefpersonen die alle drie de volgende bereiken:

o NT-proBNP <300 pg/ml

o 6MWD >440 meter

o WHO/NYHA functionele klasse I of II

- Reveal risicoscore
- Klinische verbetering zoals gedefinieerd door de afwezigheid van klinische

verslechtering en vervulling van ten minste 2 van de 3 volgende criteria:

o Verhoging van 6MWD met  $\geq 10\%$  of  $\geq 30$  m

o Verbetering of onderhoud van WHO FC I of II

o Afname NT-proBNP met minimaal 30%

- Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) maatregelen

- Tijd voor de eerste ziekenhuisopname door alle oorzaken

- Tijd tot sterfte door alle oorzaken

- Hartslagherstel (HRR) na voltooiing van de 6MWT

- Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van ralinepag bij

proefpersonen met PAH

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

PAH ontstaat doordat de kleine slagaders (bloedvaten) in de longen vernauwd of verstopt raken. Deze vernauwde of verstopte bloedvaten kunnen de stroming van het bloed bemoeilijken, waardoor de bloeddruk in de longen kan toenemen. Dit betekent dat het hart harder moet werken om het bloed naar de longen te pompen. Uiteindelijk kan dit leiden tot een verminderde functie van het hart (hartfalen).

Ralinepag, het onderzoeksmiddel, is bedoeld om de prostacyclinereceptor te activeren (een eiwit dat voorkomt op cellen van bloedvaten waaraan een natuurlijk voorkomende stof, prostacycline genaamd, zich hecht). Bij patiënten met PAH kan verminderde activiteit van de prostacyclinereceptoren de bloedvaten in de longen doen vernauwen, waardoor het bloed moeilijker kan stromen. Door de activiteit van de prostacyclinereceptoren te verhogen, veronderstellen we dat ralinepag de bloedstroom naar de longen kan verbeteren, wat de symptomen van PAH (kortademigheid bij inspanning, duizeligheid, hoge bloeddruk) kan verbeteren.

## Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509304-16-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Om het effect van ralinepag op de tijd tot eerste beoordeelde protocol-gedefinieerde klinische verslechtering bij onderzoeksdeelnemers met PAH aan te tonen.

## Onderzoeksoopzet

Een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van ralinepag als toevoeging aan de standaardbehandeling bij pulmonale arteriële hypertensie (PAH) of aan een PAH-specifieke achtergrondbehandeling bij onderzoeksdeelnemers met PAH Groep 1 volgens de indeling van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO)

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Titratieperiode: De onderzoeksdeelnemer start het onderzoeksmiddel in een dosis van 50 microgram (mcg) eenmaal daags gedurende een week. De dosis wordt wekelijks met 50 mcg verhoogd, tot een dagelijkse maximale dosis van 800 mcg. Optimale dosering periode: Tijdens de optimale dosering periode kan de onderzoeksarts de dosering van het onderzoeksmiddel verder verhogen met 50 microgram tot de hoogst verdraagbare dosis.

## Inschatting van belasting en risico

Waarschijnlijk dient de deelnemer voor zijn/haar huidige behandeling eens per 4 of 6 maanden naar het ziekenhuis te komen, waarbij er een lichamelijk onderzoek plaatsvindt, er bloed wordt afgenomen en de zes-minuten-looptest uitgevoerd wordt. Indien de deelnemer meedoet aan dit onderzoek dient hij/zij tijdens de titratieperiode maandelijks naar het ziekenhuis toe te komen en tijdens de behandelingsperiode elke 3 maanden. Ook worden er nog meer onderzoeken uitgevoerd tijdens deze bezoeken, namelijk het meten van uw vitale functies, het maken van een hartfilmpje (electrocardiogram), het afnemen van urine (om te testen op tekenen van bloed, eiwit of infectie) en het invullen van vragenlijsten. Afhankelijk van of en wanneer een onderzoek eerder heeft plaatsgevonden, dient er ook een rechterhartkatheterisatie of longfunctieonderzoek plaats te vinden en een echo van het hart (echocardiogram) of ventilatie-perfusiescan (V/Q-scan) gemaakt te worden. Vrouwen in de

vruchtbare leeftijd dienen zwangerschapstesten af te nemen.

## Contactpersonen

### Publiek

United Therapeutics Corporation

T.W. Alexander Drive 55  
Research Triangle Park NC 27709  
US

### Wetenschappelijk

United Therapeutics Corporation

T.W. Alexander Drive 55  
Research Triangle Park NC 27709  
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)

Elke onderzoeksdeelnemer moet voldoen aan ALLE onderstaande inclusiecriteria om in aanmerking te komen voor opname in het onderzoek:

1. Minimaal 18 jaar oud.
2. Aantoonbaar persoonlijk ondertekend en gedateerd toestemmingsformulier waarin staat dat de onderzoeksdeelnemer vóór aanvang van alle onderzoeksgerelateerde procedures op de hoogte is gebracht van alle relevante aspecten van het onderzoek.
3. De onderzoeksdeelnemer is bereid en in staat om zich te houden aan de geplande bezoeken, het behandelingsplan, laboratoriumonderzoeken en andere onderzoeksprocedures.
4. Primaire diagnose van symptomatische PAH, geclassificeerd in een van de volgende subgroepen:
  - a. Idiopathische pulmonale arteriële hypertensie;
  - b. Erfelijke pulmonale arteriële hypertensie;
  - c. Geneesmiddel- of toxine-geïnduceerde PAH, op basis van eerdere blootstelling aan geneesmiddelen, chemische stoffen of toxinen zoals fenfluraminederivaten, andere anorexigenen, toxische lijnzaadolie of L-tryptofaan.
  - d. PAH gerelateerd aan: bindweefselziekte (CTD), HIV-infectie; Congenitale systemische-naar-pulmonale intracardiale shunt (moet ten minste 1 jaar voorafgaand aan de keuring chirurgische correctie of reparatie hebben ondergaan met een sluiting en geen, of een klinisch insignificante, shuntfractie hebben [ $1,0 \leq$  pulmonale-naar-systemische bloeddorstrooming  $\leq 1,5$ ], naar het oordeel van de onderzoeker.
5. Heeft maximaal 3 jaar voorafgaand aan de keuring een rechterhartkatheterisatie (RHC) ondergaan (zo niet dan zal een RHC tijdens de keuring worden uitgevoerd) consistent met de diagnose PAH en voldoet aan alle onderstaande criteria:
  - a. Gemiddelde pulmonaal-arteriële druk (mPAP)  $\geq 20$  mmHg (in rust)
  - b. PAWP  $\leq 15$  mmHg (als PAWP niet met zekerheid kan worden verkregen, dan einddiastolische druk in linkerventrikel  $\leq 15$  mmHg)
  - c. PVR  $> 2.00$  Wood-eenheden ( $\geq 160$  dynes/sec/cm<sup>5</sup>)
6. Heeft de symptomen van WHO/NYHA-functieklasse II tot IV.
7. Als de patiënt een PAH-specifieke orale achtergrondtherapie heeft, is hij stabiel behandeld met een endothelinereceptorantagonist (ERA) en/of een PDE5-I- of een stimulator van oplosbaar guanylaatcyclase (sGC). Proefpersonen moeten toegang hebben tot lokaal beschikbare standaardbehandeling in overeenstemming met nationale richtlijnen
  - a. Stabiel wordt gedefinieerd als zonder veranderingen in dosis of behandelingsschema in de laatste 30 dagen voorafgaand aan de baseline en voor de duur van het onderzoek.
  - b. De onderzoeksdeelnemers kunnen een PDE5-remmer of een sGC krijgen met een stabiele dosis (maar niet beide).
  - c. Als de ziektespecifieke PAH-therapie van de onderzoeksdeelnemer geen PDE-5-remmer omvat, is het gebruik van PDE5-I voor een erectiestoornis, tot maximaal 3 doses per week, toegestaan.
8. Heeft een 6MWD van  $\geq 150$  meter.
9. Als de onderzoeksdeelnemer co-medicatie gebruikt die de klinische manifestaties van PAH kunnen beïnvloeden (bijvoorbeeld calciumkanaalblokkers, diuretica, digoxine of L-arginine-supplementen, bètablokkers,

angiotensine-converterend-enzymremmers of angiotensine II-receptorblokkers), moet de onderzoeksdeelnemer gedurende ten minste 30 dagen vóór het bezoek bij baseline een stabiele dosis krijgen en moet deze dosering tijdens het onderzoek worden gehandhaafd. Als uitzondering geldt dat de dosis diuretica stabiel moet zijn gedurende ten minste 10 dagen voorafgaand aan baseline.

10. Zowel mannelijke als vrouwelijke deelnemers stemmen in met het gebruik van een zeer effectieve anticonceptiemethode gedurende de totale onderzoeksperiode vanaf het moment van geïnformeerde toestemming tot aan het uiteindelijke vervolfbezoek na 30 dagen, indien de mogelijkheid van conceptie aanwezig is. Daarnaast moeten in aanmerking komende mannelijke en vrouwelijke deelnemers ermee instemmen niet deel te nemen aan een conceptieproces (d.w.z. actief proberen zwanger te worden of zwanger te maken, in-vitrofertilisatie) tijdens het onderzoek en gedurende 30 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel. In aanmerking komende mannelijke deelnemers moeten ermee instemmen om tot 90 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel geen sperma te doneren.

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

De onderzoeksdeelnemer mag aan GEEN van de volgende exclusiecriteria voldoen om in aanmerking te komen voor opname in het onderzoek, tenzij anders is aangegeven:

1. Voor onderzoeksdeelnemers met bekende PAH geassocieerd met HIV, een clusteraanduiding 4  
T-celtelling < 200/mm<sup>3</sup> binnen 90 dagen na baseline.
2. Onderzoeksdeelnemers mogen niet 3 of meer van de volgende risicofactoren voor dysfunctie van het linkerventrikel hebben:
  - a. Body Mass Index van  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>
  - b. Medische voorgeschiedenis van systemische hypertensie
  - c. Diabetes mellitus - elk type
  - d. Historisch bewijs van een significante coronaire hartziekte, vastgesteld via een van de volgende methoden: medische voorgeschiedenis van myocardinfarct of percutane coronaire interventie of angiografisch bewijs van coronaire hartziekte (> 50% stenose in ten minste 1 kransslagader); positieve inspanningstest met beeldvorming; eerdere bypassgraft in kransslagader; angina
  - e. Recidiverende of persistente atriumfibrillatie.
3. Aantoonbare ernstiger dan lichte longziekte middels longfunctietesten binnen 180 dagen voorafgaand aan of tijdens de keuring. Onderzoeksdeelnemers met een of meer van de volgende criteria worden uitgesloten:
  - a. Geforceerd uitademingsvolume in 1 seconde < 60% (voorspeld); of
  - b. Totale longcapaciteit (TLC) < 60% (voorspeld)
4. Aantoonbare trombo-embolische ziekte zoals vastgesteld door een V/Q-longscan of een andere diagnostische beoordeling volgens de lokale zorgstandaard tijdens of na de diagnose van PAH.

5. Huidige diagnose van aanhoudende en klinisch significante slaapapneu zoals gedefinieerd door de onderzoeker.
6. Mannelijke onderzoeksdeelnemers met een met de Fridericia-formule gecorrigeerd QT-interval (QTcF) van  $> 450$  ms en vrouwelijke deelnemers met een QTcF  $> 470$  ms op een ECG dat bij de keuring is vastgelegd en door het centrale ECG-laboratorium is geanalyseerd. Onderzoeksdeelnemers met aantoonbare intraventriculaire geleidingsvertraging (IVCD). Bij aanwezigheid van IVCD worden onderzoeksdeelnemers, gedefinieerd als een QRS-interval groter dan 110 ms, uitgesloten als de QTcF  $> 500$  ms is voor zowel mannen als vrouwen.
7. Ernstige chronische leverschade (d.w.z. Child-Pugh-classificatie C), portale hypertensie, cirrose of complicaties van cirrose/portale hypertensie (bijvoorbeeld een voorgeschiedenis van variceale bloeding, encefalopathie).
8. Bevestigde actieve besmetting met het hepatitis B-virus (HBV) of hepatitis C-virus (HCV).
9. Onderzoeksdeelnemers met alanine-aminotransferase of aspartaataminotransferase  $\geq 3$  maal de bovengrens van normaal (ULN) of totaal bilirubine  $\geq 2 \times$  ULN bij de keuring.
10. Chronische nierinsufficiëntie zoals gedefinieerd door een serumcreatininewaarde  $> 2,5$  mg/dl of waarvoor dialyse nodig is bij de keuring.
11. Hemoglobineconcentratie  $< 9$  g/dl bij de keuring.
12. Onderzoeksdeelnemers die op enig moment voorafgaand aan baseline zijn behandeld met een intraveneus of subcutaan prostacycline-analoog (bijv. epoprostenol, treprostinil of iloprost) voor PAH (gebruik bij vasoreactieve testen is toegestaan).
13. Onderzoeksdeelnemers die momenteel of binnen 90 dagen voorafgaand voor  $> 6$  maanden ofaan baseline zijn behandeld met een prostacycline-analoog voor inhalatie of oraal gebruik (iloprost, treprostinil, beraprost of selexipag). De onderzoeksdeelnemer komt niet in aanmerking als de behandeling is gestopt vanwege problemen met de veiligheid of verdraagbaarheid gerelateerd aan systemische bijwerkingen van prostacycline. Als een onderzoeksdeelnemer om andere redenen is gestopt, kan de deelnemer in aanmerking komen als deze gedurende ten minste 90 dagen voorafgaand aan baseline geen therapie meer kreeg en stabiel was (d.w.z. geen verandering in WHO/NYHA FC of verandering in PAH-specifieke orale achtergrondtherapie).
14. De onderzoeksdeelnemer heeft een pulmonale veno-occlusieve ziekte.
15. Maligniteit vastgesteld en/of behandeld binnen 5 jaar voorafgaand aan de keuring, met uitzondering van gelokaliseerd niet-uitgezaaid basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom van de huid of carcinoom in situ van de cervix dat is verwijderd met curatieve intentie.
16. De onderzoeksdeelnemer wordt positief getest op amfetamine, cocaïne, methamfetamine, methyleendioxymethamfetamine of fencyclidine tijdens een urinedrugstest die bij de keuring wordt uitgevoerd, of heeft een recente voorgeschiedenis (6 maanden) van alcohol- of drugsgebruik. Een onderzoeksdeelnemer wordt niet uitgesloten vanwege een positieve uitslag van een drugstest die wordt veroorzaakt door geneesmiddelen op recept.
17. Het beginnen of staken van een cardio-pulmonaal revalidatieprogramma op basis van lichamelijke inspanning binnen 90 dagen voorafgaand aan de keuring



en/of gepland tijdens deelname aan het onderzoek.

18. Eerdere deelname aan onderzoeken naar ralinepag of deelname aan een ander interventioneel klinisch onderzoek met medicinale producten binnen 30 dagen voorafgaand aan de keuring. Gelijktijdige deelname aan register- of observatieonderzoeken is toegestaan, mits de onderzoeksdeelnemer aan alle andere criteria voldoet en alle onderzoeksprocedures kan naleven.

19. Elke mogelijke reden die de onderzoeksdeelnemer volgens de onderzoeker of de medisch monitor uitsluit van deelname aan het onderzoek (bijv. een eventuele eerdere of tussentijds ontstane medische aandoening) die deelname aan het onderzoek risicovoller zou maken of de analyse van het onderzoek zou beïnvloeden of de deelname of medewerking aan het onderzoek in de weg staat.

20. Bekende overgevoeligheid voor ralinepag of een van de hulpstoffen.

21. Levensverwachting < 12 maanden op basis van het oordeel van de onderzoeker.

22. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven

## 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 :	28-01-2021
Aantal proefpersonen :	4
Type :	Werkelijke startdatum

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort :	Geneesmiddel
Merknaam :	Ralinepag

Generieke naam : APD811

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum : 18-12-2018  
Soort : Eerste indiening  
Toetsingscommissie : METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum : 16-04-2019  
Soort : Eerste indiening  
Toetsingscommissie : METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum : 24-03-2020  
Soort : Amendement  
Toetsingscommissie : METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum : 24-08-2020  
Soort : Amendement  
Toetsingscommissie : METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum : 23-09-2020  
Soort : Amendement  
Toetsingscommissie : METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum : 13-10-2020  
Soort : Amendement  
Toetsingscommissie : METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum : 15-02-2021  
Soort : Amendement  
Toetsingscommissie : METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum : 17-05-2021  
Soort : Amendement  
Toetsingscommissie : METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum : 06-06-2021  
Soort : Amendement  
Toetsingscommissie : METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum : 26-08-2021  
Soort : Amendement  
Toetsingscommissie : METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum : 08-12-2021  
Soort : Amendement  
Toetsingscommissie : METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum : 30-06-2022  
Soort : Amendement  
Toetsingscommissie : METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum : 10-09-2022  
Soort : Amendement  
Toetsingscommissie : METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum : 24-02-2023  
Soort : Amendement  
Toetsingscommissie : METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum : 21-04-2023  
Soort : Amendement  
Toetsingscommissie : METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum : 24-07-2023  
Soort : Amendement  
Toetsingscommissie : METC Amsterdam UMC

## 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>
CTIS	CTIS2023-509304-16-00
EudraCT	EUCTR2018-001187-33-NL
Ander register	IND number 109021
CCMO	NL67176.029.18