

Gepubliceerd: 30-08-2021 Laatste bijgewerkt: 19-08-2024

Het doel van deze studie is het beoordelen van de effecten van behandeling met sotatercept (plus PAH-achtergrondbehandeling) versus placebo (plus PAH-achtergrondbehandeling) op de tijd tot klinische verslechtering (time to clinical worsening, TTCW)...

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON56236

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

A011-13 Hyperion

### Aandoening

- Vasculaire hypertensieaandoeningen

### Synoniemen aandoening

Pulmonale arteriële 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;Pharma Inc.;a wholly-owned subsidiary of Merck & Co.;Inc.;Rahway;NJ;USA

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord : Fase 3, Pulmonale arteriële hypertensie (PAH), Sotatercept

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt is TTCW, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot de eerste bevestigde morbiditeit of overlijden. De voorvallen waaruit dit eindpunt bestaat, zijn onder andere:

- Overlijden ongeacht de oorzaak
- Niet-geplande PAH-gerelateerde ziekenhuisopname gedurende  $\geq 24$  uur
- Atriale septostomie
- Longtransplantaat
- Verslechtering van de prestatie bij inspanningstests als gevolg van PAH, gedefinieerd als een afname van 6MWD ten opzichte van baseline (gemiddelde van screening) bij 2 opeenvolgende tests (die minimaal 4 uur uit elkaar moeten liggen) en ten minste 1 van de volgende:

- Verslechtering van WHO FC ten opzichte van baseline
- Tekenen/symptomen van toegenomen rechtzijdig hartfalen
- Toevoeging van een PAH-achtergrondtherapie of wijziging van de toedieningswijze van de PAH-achtergrondtherapie naar parenteraal

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

## Secundaire uitkomstmaten

De 9 secundaire eindpunten zijn als volgt gerangschikt:

1. Meervoudig verbeteringseindpunt gemeten aan de hand van het aantal deelnemers dat alle volgende resultaten bereikt in week 24 ten opzichte van baseline:
  - Verbetering van 6MWD (toename  $\geq 30$  meter [m])
  - Verbetering van NT-proBNP (afname van NT-proBNP  $\geq 30\%$ ) of behoud/bereiken van NT-proBNP-spiegel  $< 300\text{ng/l}$
  - Verbetering van WHO FC of behoud van WHO FC II
2. Percentage deelnemers dat een lage risicocategorie van de REVEAL Lite 2-risicoscore handhaaft of bereikt in week 24 ten opzichte van baseline
3. Percentage deelnemers dat een lage risicoscore handhaaft of bereikt in week 24 ten opzichte van baseline met behulp van de vereenvoudigde French Risk-scorecalculator
4. Verandering in NT-proBNP ten opzichte van baseline in week 24
5. Percentage deelnemers dat hun WHO FC of WHO FC II verbetert of handhaaft na 24 weken ten opzichte van baseline
6. Verandering ten opzichte van baseline in 6MWD in week 24
7. Verandering ten opzichte van baseline in de Physical Impacts-domeinscore van de Pulmonary Arterial Hypertension-Symptoms and Impact (PAH SYMPACT®) in week 24
8. Verandering ten opzichte van baseline in de Cardiopulmonal Symptoms-domeinscore van PAH-SYMPACT® in week 24
9. Verandering ten opzichte van baseline in de Cognitive/Emotional

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Pulmonale arteriële hypertensie is een progressieve, fatale ziekte die duidelijke beperkingen in lichamelijke activiteit en kwaliteit van leven veroorzaakt, zelfs wanneer deze wordt behandeld met goedgekeurde therapieën. Dit fase 3-onderzoek wordt ondersteund door gegevens uit het PULSAR-onderzoek (fase 2, NCT03496207) en het STELLAR-onderzoek (fase 3, NCT04576988). In PULSAR werden deelnemers die een goedgekeurde enkelvoudige of combinatietherapie voor PAH gebruikten gerandomiseerd om gedurende 24 weken sotatercept (ACE-011, MK-7962) of een placebo te ontvangen. Bij PULSAR werd een statistisch significante verbetering in het primaire eindpunt, pulmonale vasculaire weerstand (PVR), vastgesteld. Bovendien werd verbetering waargenomen in de 6 minuten loopafstand (6MWD), de N-terminaal prohormoon B-type natriuretisch peptide (NT-proBNP) spiegels en andere eindpunten. In STELLAR werden deelnemers die enkelvoudige of gecombineerde PAH-therapie kregen gerandomiseerd om gedurende 24 weken sotatercept of een placebo te ontvangen. Bij STELLAR werd een statistisch significante en klinisch betekenisvolle verbetering vastgesteld in het primaire eindpunt, 6MWD, en statistische significantie in 8 van de 9 secundaire werkzaamheidsresultaten, waaronder verbeteringen in PVR en de functionele klasse (FC) van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) [Hoeper, M. M., et al. 2023].

### Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is het beoordelen van de effecten van behandeling met sotatercept (plus PAH-achtergrondbehandeling) versus placebo (plus PAH-achtergrondbehandeling) op de tijd tot klinische verslechtering (time to clinical worsening, TTCW) bij deelnemers die pas gediagnosticeerd zijn met PAH en een gemiddeld of hoog risico lopen op ziekteprogressie.

### Onderzoeksopzet

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

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Elke geschikte deelnemer wordt in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar één van de volgende twee behandelingsgroepen tijdens de DBPC-behandelingsperiode: • Groep 1: Placebo subcutaan (s.c.) toegediend om de 21 dagen plus achtergrond-PAH-therapie • 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 achtergrond-PAH-therapie

## Inschatting van belasting en risico

De onderzoeksbehandeling kan bijwerkingen veroorzaken. De bijwerkingen kunnen licht tot ernstig zijn en ze kunnen per persoon variëren.

Hieronder staan bijwerkingen die zijn gemeld bij deelnemers aan eerdere onderzoeken bij mensen met PAH:

- Hoofdpijn
- Diarree
- Neusbloedingen
- Vermoeidheid
- Duizeligheid
- Teleangiëctasie (kleine rode, draadachtige patronen van bloedvaten op de huid)
- Toename van rode bloedcellen, hemoglobine en hematocriet (percentage rode bloedcellen in de bloedbaan)
- Laag aantal bloedplaatjes (bloedcellen die betrokken zijn bij de vorming van bloedstolsels)
- Verhoogde bloeddruk (hypertensie)
- Opvliegers
- Huiduitslag
- Lager gehalte kalium in het bloed
- Pijn in de ledematen
- Zwelling van de ledematen
- Misselijkheid
- Urineweginfectie
- Verstopte neus
- Gevoel van lichamelijke zwakte of minder kracht
- Verdoofd gevoel of tintelen van de huid
- Spierspasmen
- Rugpijn
- Koorts
- Overgeven (braken)
- Uitdroging

Er zijn ook bepaalde risico's verbonden aan het gebruik van sotatercept:  
In eerdere onderzoeken naar sotatercept bij patiënten met PAH 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.

In eerdere onderzoeken naar sotatercept bij patiënten met PAH waren er sommige patiënten bij wie het aantal bloedplaatjes verminderde. Hierdoor kan er een kans bestaan op blauwe plekken en bloedingen. Tijdens het hele onderzoek voeren we testen uit om het aantal bloedplaatjes te controleren.

Zoals bij alle geneesmiddelen zijn allergische reacties mogelijk.

Sotatercept is een eiwit en daarom kan het lichaam antilichamen aanmaken tegen sotatercept.

#### Rechterhartkatheterisatie

Hoewel het niet vaak voorkomt bestaat er bij een rechterhartkatheterisatie een risico op een luchttek in de longen en een risico dat per ongeluk een van de grote bloedvaten wordt doorboord, waardoor er bloeding of een onregelmatige hartslag kunnen ontstaan. Bij het maken van beeldopnamen van het hart en bloedvaten worden deelnemers blootgesteld aan straling.

#### Blootstelling aan straling:

Bij onderzoeken met een rechterhartkatheterisatie gebruiken we röntgenstraling. In dit onderzoek krijgen deelnemers in totaal ongeveer 7,5 mSv aan straling als er een rechterhartkatheterisatie moet worden gedaan.

## Contactpersonen

### Publiek

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

East Lincoln Ave. 126  
Rahway NJ 07065  
US

## Wetenschappelijk

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

East Lincoln Ave. 126  
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. Leeftijd  $\geq$  18 jaar
2. Gedocumenteerde diagnostische rechterhartkatheterisatie (RHC) binnen 12 maanden na screening met een minimale PVR van  $\geq$  4 Wood-eenheden en pulmonale capillaire wigdruk (PCWP) of linkerventrikel einddiastolische druk (LVEDP) van  $\leq$  15 mmHg, met de diagnose WHO PAH Groep 1 in een van de volgende subtypen:
  - Idiopathische PAH
  - Erfelijke PAH
  - Geneesmiddel-/toxine-geïnduceerde PAH
  - PAH geassocieerd met CTD
  - PAH geassocieerd met eenvoudige, aangeboren systemische naar pulmonale shunts ten minste 1 jaar na herstel
3. Symptomatische PAH geclassificeerd als WHO FC II of III
4. Ofwel REVEAL Lite 2 risicoscore  $\geq$  6 of COMPERA 2.0 risicoscore  $\geq$  2 (intermediair-laag risico of hoger)
5. Diagnose van PAH binnen 12 maanden na screening en op stabiele doses van een dubbele of drievoudige combinatie van PAH-achtergrondtherapieën en diuretica (indien aanwezig) gedurende ten minste 90 dagen voorafgaand aan de screening.

PAH-achtergrondtherapie en diuretica worden nader gedefinieerd in paragraaf 7.2.

6. 6MWD  $\geq$  150 m tweemaal herhaald tijdens de screening met een tussenpoos van minimaal 4 uur, maar niet langer dan 1 week, en beide waarden liggen binnen 15% van elkaar (berekend vanaf de hoogste waarde)

7. Vrouwen die zwanger kunnen worden (zoals gedefinieerd in bijlage 4) moeten aan de volgende criteria voldoen:

- 2 negatieve urine- of serumzwangerschapstesten, zoals geverifieerd door de onderzoeker tijdens de screeningsperiode;
- Instemmen met doorlopende zwangerschapstesten (urine of serum) tijdens het onderzoek en tot 8 weken na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel
- Indien seksueel actief met een mannelijke partner:
  - Ononderbroken gebruik van zeer effectieve anticonceptiemiddelen gedurende ten minste 28 dagen voorafgaand aan de start van het onderzoeksmiddel EN
  - Instemmen met het gebruik van dezelfde zeer effectieve anticonceptie in combinatie met een barrièremethode gedurende het onderzoek (inclusief dosisonderbrekingen) en gedurende 16 weken (112 dagen) na stopzetting van de onderzoeksbehandeling
- Geen borstvoeding geven aan een kind of bloed of eicellen doneren gedurende het onderzoek en gedurende ten minste 16 weken (112 dagen) na de laatste dosis onderzoeksbehandeling

8. Mannelijke deelnemers moeten aan de volgende criteria voldoen:

- Instemmen met het gebruik van een condoom, gedefinieerd als een latex condoom voor mannen of een condoom zonder latex, NIET gemaakt van natuurlijk (dierlijk) membraan (bijv. polyurethaan), tijdens seksueel contact met een zwangere vrouw of een vrouw die zwanger kan worden tijdens deelname aan het onderzoek, tijdens dosisonderbrekingen en gedurende ten minste 16 weken (112 dagen) na stopzetting van het onderzoeksmiddel, zelfs als hij een succesvolle vasectomie heeft ondergaan
- Geen bloed of sperma doneren voor de duur van het onderzoek en gedurende 16 weken (112 dagen) na de laatste dosis onderzoeksbehandeling

9. In staat zijn om zich te houden aan het schema voor onderzoeksbezoeken en om alle protocolvereisten te begrijpen en om eraan te voldoen

10. In staat zijn gedocumenteerde geïnformeerde toestemming te begrijpen en te geven

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

1. Diagnose van pulmonale hypertensie (PH) WHO Groep 2, 3, 4 of 5
2. Diagnose van de volgende PAH Groep 1 subtypes: humaan immunodeficiëntievirus (hiv)-geassocieerde PAH, PAH geassocieerd met portale hypertensie, schistosomiasis-geassocieerde PAH, pulmonale veno-occlusieve ziekte en pulmonale capillaire hemangiomatose
3. Hgb bij screening boven geslachtsspecifieke bovengrens van normaal (ULN), volgens lokale laboratoriumtest



4. Ongecontroleerde systemische hypertensie zoals blijkt uit een systolische bloeddruk (BD) bij zitten > 180 mmHg of diastolische BD bij zitten > 110 mmHg tijdens het screeningsbezoek na een rustperiode
5. Baseline systolische BD < 90 mmHg bij screening
6. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven
7. Een van de volgende klinische laboratoriumwaarden tijdens het screeningsbezoek:
  - Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) < 30 ml/min/1,732 (zoals gedefinieerd met de MDRD-vergelijking)
  - Serum-alanine-aminotransferase (ALT), aspartaat-aminotransferase (AST) of totale bilirubinespiegels > 3 × ULN (Raadpleeg voor het Verenigd Koninkrijk [VK] de specifieke vereiste in bijlage 6)
  - Aantal bloedplaatjes < 50.000/mm<sup>3</sup> (< 50,0 × 10<sup>9</sup>/l)
8. Momenteel ingeschreven voor een ander onderzoek naar een onderzoeksmiddel of dit hebben voltooid binnen 30 dagen voor geneesmiddelen met een klein molecuul of binnen 5 halfwaardetijden voor biologische geneesmiddelen in onderzoek voorafgaand aan de datum van gedocumenteerde geïnformeerde toestemming
9. Bekende allergische reactie op sotatercept (ACE-011), zijn hulpstoffen of luspatercept
10. Geschiedenis van pneumonectomie
11. Longfunctietestwaarden van geforceerde vitale capaciteit < 60% voorspeld binnen 1 jaar voorafgaand aan het screeningsbezoek
12. Gestopt met het krijgen van een chronische algemene ondersteunende therapie (bijv. diuretica, zuurstof, anticoagulantia en digoxine) voor PH binnen 60 dagen voorafgaand aan het screeningsbezoek
13. Start van een oefenprogramma voor cardiopulmonale revalidatie binnen 90 dagen voorafgaand aan het screeningsbezoek of geplande start tijdens het onderzoek (deelnemers die stabiel zijn in de onderhoudsfase van een programma en die doorgaan gedurende het onderzoek komen wel in aanmerking)
14. Onbehandelde meer dan lichte obstructieve slaapapneu
15. Geschiedenis van bekende pericardvernauwing
16. Geschiedenis van restrictieve cardiomyopathie
17. Voorgeschiedenis van atrioseptostomie binnen 180 dagen voorafgaand aan het screeningsbezoek
18. Elektrocardiogram (ECG) met het gecorrigeerde QT-interval van Fridericia > 500 ms tijdens de screeningsperiode (raadpleeg voor het VK en Zuid-Korea de specifieke vereisten in bijlage 6).
19. Persoonlijke of familiegeschiedenis van lang QT-syndroom of plotselinge hartdood
20. Linkerventrieklejectiefraction < 50% gedocumenteerd door een historische echocardiografie (ECHO) of cardiale magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) in de laatste 12 maanden voorafgaand aan de screening (als er meer dan 1 beoordeling van de linkerventrieklejectiefraction (LVEF) is, moet de waarde van de meest recente meting worden gebruikt voor het beoordelen van de geschiktheid)
21. Coronaire hartziekte (myocardinfarct, percutane coronaire interventie, bypassoperatie van de kransslagader of cardiale angineuze pijn op de borst) binnen 6 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek

22. Cerebrovasculair accident binnen 3 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek
23. Acut hartfalen (decompensatio cordis) binnen 30 dagen voorafgaand aan het screeningsbezoek, zoals beoordeeld door de onderzoeker
24. Significants ( $\geq 2+$  regurgitatie) mitralisinsufficiëntie of aortaklepinsufficiëntie
25. Ontvangen intraveneuze inotropen (bijv. dobutamine, dopamine, noradrenaline en vasopressine) binnen 30 dagen voorafgaand aan het screeningsbezoek
26. Actieve maligniteit, met uitzondering van volledig weggesneden of behandeld basaalcelcarcinoom, cervicaal carcinoom in situ of prostaatkanker die momenteel of naar verwachting tijdens het onderzoek niet zal worden behandeld met bestraling, chemotherapie en/of chirurgische ingreep, of hormonale behandeling.

## 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 :	14-09-2022
Aantal proefpersonen :	14
Type :	Werkelijke startdatum

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum : 30-08-2021

Soort : Eerste indiening

Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum : 20-10-2021

Soort : Eerste indiening

Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum : 01-12-2021

Soort : Amendement

Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum : 13-12-2021

Soort : Amendement

Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum : 15-03-2022

Soort : Amendement

Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum : 21-03-2022

Soort : Amendement

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 : 21-02-2023

Soort : Amendement  
Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)  
Goedgekeurd WMO  
Datum : 09-03-2023

Soort : Amendement  
Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)  
Goedgekeurd WMO  
Datum : 14-09-2023

Soort : Amendement  
Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)  
Goedgekeurd WMO  
Datum : 29-09-2023

Soort : Amendement  
Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)  
Goedgekeurd WMO  
Datum : 08-11-2023

Soort : Amendement  
Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)  
Goedgekeurd WMO  
Datum : 08-12-2023

Soort : Amendement  
Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)  
Goedgekeurd WMO  
Datum : 22-12-2023

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 : 06-06-2024

Soort : Amendement  
Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)  
Goedgekeurd WMO  
Datum : 18-07-2024  
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

Register	ID
EudraCT	EUCTR2021-000199-12-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04811092
CCMO	NL77852.028.21