

Gepubliceerd: 25-11-2021 Laatste bijgewerkt: 07-06-2024

Primair: De primaire doelstelling van dit open-label, LTFU-onderzoek is het beoordelen van de langetermijn veiligheid en verdraagbaarheid van sotatercept wanneer het wordt toegevoegd aan achtergrondbehandeling voor PAH bij volwassen deelnemers met...

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON56380

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

A011-12 SOTERIA

### Aandoening

- Longvaataandoeningen

### Synoniemen aandoening

Pulmonale Arteriele Hypertensie - longhypertensie

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

Primaire sponsor : Acceleron Pharma, Inc., a wholly-owned subsidiary of Merck&Co., Inc.

Overige ondersteuning : betaald door Acceleron (de verrichter)

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord : ActRIIA, Pulmonaire Arteriele Hypertensie, Sotatercept, Soteria

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primaire (veiligheids-) eindpunt. De volgende eindpunten worden beoordeeld als maatstaf voor veiligheid en verdraagbaarheid:

- \* Bijwerkingen
- \* Antilichamen tegen het geneesmiddel (anti-drug antibodies, ADA\*s)
- \* Klinische laboratoriumbeoordelingen (hematologie en serumchemie / follikelstimulerend hormoon (FSH) and urineonderzoek)
- \* Vitale functies
- \* 12-lead electrocardiogram (ECG)

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire (werkzaamheids-) eindpunt. De volgende werkzaamheidseindpunten worden beoordeeld:

- \* 6-minuten-loopafstand
- \* Nterminaal prohormoon B-type natriuretisch peptide
- \* Functionele klasse van de Wereldgezondheidsorganisatie
- \* Pulmonale vasculaire weerstand
- \* Algehele overleving
- \* Vereenvoudigde Franse risicoscore

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Dit fase 3-onderzoek wordt uitgevoerd om de langetermijn veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van sotatercept bij PAH te beoordelen. Langetermijn opvolging van patiënten die sotatercept krijgen is belangrijk om inzicht te krijgen in de instandhouding en duurzaamheid van het behandelingseffect (vooral in aanwezigheid van achtergrondbehandeling voor PAH) en voor het bieden van meer mogelijkheden voor geneesmiddelbewaking na een behandeling met sotatercept in de geselecteerde patiëntenpopulaties.

Dit LTFU-onderzoek wordt ondersteund met gegevens van het PULSAR-onderzoek (fase 2, NCT03496207), waarin behandeling met sotatercept resulteerde in hemodynamische en functionele verbeteringen bij de onderzoeksdeelnemers, waaronder diegenen die maximale behandeling kregen voor PAH, met geneesmiddelcombinaties van twee/drie middelen en intraveneuze prostacycline.

## Doel van het onderzoek

Primair:

De primaire doelstelling van dit open-label, LTFU-onderzoek is het beoordelen van de langetermijn veiligheid en verdraagbaarheid van sotatercept wanneer het wordt toegevoegd aan achtergrondbehandeling voor PAH bij volwassen deelnemers met PAH.

Secundair:

De secundaire doelstelling is om deelnemers uit hoofdonderzoeken naar sotatercept, die werden behandeld met sotatercept of placebo, te volgen en de aanhoudende werkzaamheid te beoordelen.

## Onderzoeksopzet

In dit open-label, LTFU-onderzoek wordt de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van sotatercept beoordeeld bij deelnemers met PAH die eerder zijn behandeld met sotatercept of placebo.

Deelnemers die instemmen met deelname en die voldoen aan de geschiktheidscriteria, kunnen overstappen naar het A011-12-onderzoek om sotatercept plus de achtergrondbehandeling voor PAH te krijgen/hiermee door te

gaan. De toediening van sotatercept gebeurt elke de 21 dagen via subcutane (SC) injectie(s).

Deelnemers die vanuit een geblindeerd hoofdonderzoek overstappen naar het A011-12-onderzoek, beginnen met de behandeling met sotatercept op een dosis van 0,3 mg/kg (SC). De dosis voor deelnemers met stabiele hemoglobine (Hgb) en stabiel aantal bloedplaatjes moet worden getitreerd tot 0,7 mg/kg bij bezoek 2 (onderzoeksdag  $22 \pm 3$  dagen) (afbeelding 2). Als bij bezoek 2 de Hgb echter met meer dan 2,0 g/dl stijgt ten opzichte van de baseline (bezoek 1) en deze waarde hoger is dan de geslachtsspecifieke bovengrens van normaal (upper limit of normal, ULN) volgens de lokale laboratoriumtest, moet de dosering worden uitgesteld. Alle andere onderzoeksprocedures, met uitzondering van toediening van het onderzoeksmiddel, moeten worden uitgevoerd. Als de Hgb bij bezoek 3 is toegenomen met minder dan 2,0 g/dl ten opzichte van de baseline (bezoek 1) of als de Hgb-waarde lager is dan de geslachtsspecifieke ULN volgens de lokale laboratoriumtests, moet de dosering opnieuw worden gestart met 0,3 mg/kg. Als de Hgb bij bezoek 4 is toegenomen met minder dan 2,0 g/dl ten opzichte van de baseline (bezoek 1) of als de Hgb-waarde lager is dan de geslachtsspecifieke ULN volgens de lokale laboratoriumtests, kan de dosering worden verhoogd naar de doeldosis van 0,7 mg/kg.

Deelnemers die vanuit een niet-geblindeerd hoofdonderzoek overstappen naar het A011-12-onderzoek, zetten de behandeling met sotatercept voort op hun huidige dosis (SC) en, als ze een dosis van  $< 0,7$  mg/kg hebben, krijgen ze de mogelijkheid om, naar het oordeel van de onderzoeker, te titreren tot een dosis van 0,7 mg/kg (SC). De bovenstaande richtlijnen voor toename van de dosis worden gevolgd.

De deelnemers leggen minimaal de eerste 5 opeenvolgende bezoeken aan het klinisch centrum af. Om in aanmerking te komen voor optionele zelftoediening thuis, moeten deelnemers voldoen aan de volgende criteria voor de vorige 3 opeenvolgende bezoeken:

- Stabiele Hgb-concentraties (binnen 2 g/dl, onder de geslachtsspecifieke bovenste ULN volgens de lokale laboratoriumtests)
- Stabiel aantal bloedplaatjes (binnen het normale bereik volgens de lokale laboratoriumtests; indien onder de ondergrens van normaal, binnen 10% van de vorige waarden)

Deelnemers die voldoen aan deze criteria komen in aanmerking voor optionele zelftoediening van sotatercept thuis, te beginnen op onderzoeksdag 106 ( $\pm 3$  dagen) of later. Bij elke zelftoediening van sotatercept thuis vindt een telefoongesprek van het klinisch onderzoekscentrum plaats, om de juiste opslag, dosering en toediening van sotatercept te controleren en om gelijktijdige medicatie te documenteren, evenals de incidentie van eventuele bijwerkingen, medicatiefouten, accidentele blootstelling van anderen of vragen over het onderzoeksmiddel.

Bezoeken aan het centrum zullen doorgaan voor deelnemers die niet in aanmerking

komen voor optionele zelftoediening van sotatercept thuis en daar ook niet voor kiezen. Voor deelnemers die in aanmerking komen om sotatercept zelf thuis toe te dienen en daar ook voor kiezen, zullen er driemaandelijke bezoeken aan het centrum plaatsvinden, ongeveer elke 3 maanden volgens het schema van procedures (tabel 2, pagina 18 protocol).

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Sotatercept, naar de doeldosis van 0,7 mg/kg.

## Inschatting van belasting en risico

Deelname aan de studie vergt o.a. het volgende van de patient:

- aantal bezoeken (in 4 jaar ongeveer 68)
- procedures kunnen belastend zijn. De meest ingrijpende procedure is rechter hart katherisatie. Deze wordt echter slechts éénmaal uitgevoerd, aan het einde van de studie.
- gedurende de studie en tot 112 dagen na de laatste dosis, mogen vrouwen niet zwanger worden
- indien een patient niet voor zelftoediening van sotatercept in aanmerking komt, moet de patient elke 3 weken naar het ziekenhuis voor een injectie met sotatercept.
- bijwerkingen sotatercept (zie E9 en E9a)

Tegenover bovenstaande belasting voor de patient staat dat PAH geen genezing kent en behandeling alleen gericht is op het verlichten van symptomen/vertraging van klinische achteruitgang. Over het algemeen verslechtert de ziekte. In de PULSAR studie liet Sotatercept hemodynamische en functionele verbeteringen zien in deelnemers, w.o. ook deelnemers die maximale PAH behandeling ontvingen, met (drie)dubbele combinates en intraveneuze prostacyclinen.

Door een nieuw werkingsmechanisme, kan sotatercept mogelijk leiden tot een nieuw behandelparadigma voor PAH.

## Contactpersonen

### Publiek

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

East Lincoln Ave 126  
Rahway NJ 07065  
US

## Wetenschappelijk

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

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)

In aanmerking komende deelnemers moeten aan de volgende criteria voldoen om in het onderzoek te worden ingeschreven:

1. Deelnemers moeten hun huidig respectievelijk klinisch PAH-onderzoek met sotatercept hebben afgerond en voldoen aan de vereisten ervan en mogen niet voortijdig gestopt zijn.
2. Deelnemers moeten bereid zijn om zich aan het bezoekschema van het onderzoek te houden en moeten alle protocolvereisten begrijpen en naleven.
3. Deelnemers moeten in staat zijn om de gedocumenteerde toestemming te begrijpen en te verstrekken.
4. Vrouwen die vruchtbaar zijn (gedefinieerd in bijlage 4) moeten:
  - a. Een negatieve zwangerschapstest hebben zoals bevestigd door de onderzoeker, voorafgaand aan de start van de toediening van het onderzoeksmiddel. Zij moet instemmen met doorlopende zwangerschapstesten tijdens het verloop van het

onderzoek en tot 8 weken na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel.

b. Indien seksueel actief, ermee instemmen een zeer effectieve anticonceptie in combinatie met een barriere methode zonder onderbreking te hebben gebruikt en te blijven gebruiken, gedurende ten minste 28 dagen voorafgaand aan de start van het onderzoeksmiddel, tijdens het onderzoek (inclusief dosisonderbrekingen), en gedurende 16 weken (112 dagen) na stopzetting van het onderzoeksmiddel.

c. Geen borstvoeding geven aan een kind of bloed, eicellen of ova doneren gedurende het hele onderzoek en gedurende ten minste 16 weken (112 dagen) na de laatste dosis onderzoeksmiddel.

Zie bijlage 4 voor meer informatie over anticonceptie.

5. Mannelijke deelnemers moeten:

a. Akkoord gaan met het gebruik van een condoom, gedefinieerd als een mannelijk latex condoom of niet-latex condoom dat NIET is gemaakt van natuurlijk (dierlijk) membraan (bijv. polyurethaan), tijdens seksueel contact met een zwangere vrouw of een vrouw die vruchtbaar is, tijdens deelname aan het onderzoek, tijdens dosisonderbrekingen en gedurende ten minste 16 weken (112 dagen) na stopzetting van het onderzoeksmiddel, zelfs als hij een geslaagde vasectomie heeft ondergaan (zie bijlage 4 voor extra informatie over anticonceptie).

b. Geen bloed of sperma doneren gedurende het hele onderzoek en gedurende 16 weken (112 dagen) na de laatste dosis onderzoeksmiddel.

6. Deelnemers moeten ermee akkoord gaan om niet deel te nemen aan andere onderzoeken naar experimentele geneesmiddelen/hulpmiddelen terwijl ze deelnemen aan het A011-12-onderzoek

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

Deelnemers worden uitgesloten van het onderzoek als een van de volgende criteria is voldaan:

1. Heeft niet meegedaan in een sotatercept PAH parent studie.
2. Meer dan het equivalent van 4 opeenvolgende doses gemist tussen het einde van de parent study en het begin van dit onderzoek.
3. Aanwezigheid van een aanhoudende ernstige bijwerking die zich heeft voorgedaan tijdens een klinisch onderzoek naar PAH-sotatercept waarvan is vastgesteld dat het mogelijk of waarschijnlijk gerelateerd aan sotatercept.
4. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

## **Onderzoeksopzet**

## Opzet

Fase onderzoek :	3
Type :	Interventie onderzoek
Blinding :	Open / niet geblindeerd
Controle :	Geen controle groep
Doel :	Behandeling / therapie

## Deelname

Nederland	
Status :	Werving gestart
(Verwachte) startdatum :	24-10-2022
Aantal proefpersonen :	24
Type :	Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie :	Geen registratie
Soort :	Geneesmiddel
Merknaam :	NA
Generieke naam :	Sotatercept

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum :	25-11-2021
Soort :	Eerste indiening
Toetsingscommissie :	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum :	09-02-2022
Soort :	Eerste indiening
Toetsingscommissie :	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum :	10-03-2022
Soort :	Amendement
Toetsingscommissie :	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	



Datum : 04-04-2022  
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 : 23-08-2022  
Soort : Amendement  
Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)  
Goedgekeurd WMO  
Datum : 27-10-2022  
Soort : Amendement  
Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)  
Goedgekeurd WMO  
Datum : 26-11-2022  
Soort : Amendement  
Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)  
Goedgekeurd WMO  
Datum : 27-02-2023  
Soort : Amendement  
Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)  
Goedgekeurd WMO  
Datum : 10-03-2023  
Soort : Amendement  
Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)  
Goedgekeurd WMO  
Datum : 06-04-2023  
Soort : Amendement  
Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)  
Goedgekeurd WMO

Datum : 21-07-2023  
Soort : Amendement  
Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)  
Goedgekeurd WMO  
Datum : 04-08-2023  
Soort : Amendement  
Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)  
Goedgekeurd WMO  
Datum : 30-10-2023  
Soort : Amendement  
Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)  
Goedgekeurd WMO  
Datum : 08-11-2023  
Soort : Amendement  
Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)  
Goedgekeurd WMO  
Datum : 15-02-2024  
Soort : Amendement  
Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)  
Goedgekeurd WMO  
Datum : 22-02-2024  
Soort : Amendement  
Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)  
Goedgekeurd WMO  
Datum : 05-03-2024  
Soort : Amendement  
Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)  
Goedgekeurd WMO  
Datum : 21-05-2024  
Soort : Amendement  
Toetsingscommissie : METC Brabant (Tilburg)  
Goedgekeurd WMO  
Datum : 31-05-2024  
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	EUCTR2020-005061-13-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04796337
CCMO	NL79145.028.21