

# Een in meerdere locaties uitgevoerd open-label, Fase 3b onderzoek bij één groep voor de bepaling van de effecten van de overschakeling van Flolan® naar ACT 385781a bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie

Gepubliceerd: 07-03-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

- Voor de beoordeling van de verandering in de cardiale hemodynamica vanaf de uitgangswaarde tot 3 maanden na de overschakeling van Flolan op Epoprostenol voor injectie (vertaling van de naam van het geneesmiddel: Epoprostenol for injection = EFI )...

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON36699

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

EPITOME-2

### Aandoening

- Longvaataandoeningen

### Synoniemen aandoening

Pulmonaire arteriële hypertensie

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Actelion Pharmaceuticals

**Overige ondersteuning:** Actelion (zie B7)

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Open label, Overschakeling van Flolan® naar ACT 385781A, Pulmonale arteriële hypertensie

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

TOLERANTIE-/ VEILIGHEIDSDOELSTELLINGEN:

- \* Uit de behandeling voortvloeiende complicaties (AE's) tot 24 uur na EOT
- \* Verandering t.o.v. uitgangswaarde in EOT in vitale functies [hartslag (HR) en bloeddruk (BP)] en lichaamsgewicht
- \* Eventuele complicaties die leiden tot voortijdig gestopt gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel
- \* Uit de behandeling voortvloeiende ernstige complicaties (SAE's) maximaal 30 dagen post-EOT

DOELSTELLINGEN KWALITEIT VAN LEVEN:

- \* Verandering t.o.v. uitgangswaarde in EOT bij elke TSQM-9 domeinscore

WERKZAAMHEIDSEINDPUNTEN:

- \* Verandering t.o.v. uitgangswaarde in EOT bij cardiale hemodynamica inclusief:
  - o Longvaatweerstand (PVR)
  - o Gemiddelde pulmonale arteriële druk (mPAP)
  - o Druk rechter atrium (RAP)

o Occlusiedruk longslagader (PAOP)

o Cardiale index (CI)

\* Verandering t.o.v. uitgangswaarde in EOT bij:

o 6-minuten loopafstand (6MWD)

o Borg-dyspneuscore

o NYHA PAH functiecategorie

o NT-proBNP-niveau

### **Secundaire uitkomstmaten**

Niet van toepassing

## **Toelichting onderzoek**

### **Achtergrond van het onderzoek**

#### **1.1 Pulmonaire arteriële hypertensie**

Pulmonaire arteriële hypertensie (PAH) is gekenmerkt door pulmonaire arteriële vasoconstrictie en vasculaire remodeling resulterend in progressieve toename increase van pulmonaire arteriële druk (mPAP) en pulmonaire vasculaire weerstand (PVR), uiteindelijk leidend tot rechter ventrikel falen en dood.

PAH is gedefiniëerd als een gemiddelde pulmonaire arteriële druk  $> 25$  mm Hg en een pulmonaire capillaire wedge druk (PCWP)  $> 15$  mm Hg [Badesch 2009]. Indien onbehandeld is de prognose voor PAH patiënten zeer slecht; onbehandelde patiënten hebben een mediane levensverwachting van 2.8 jaar vanaf diagnose [D'Alonzo 1991]. Huidige goedgekeurde behandelingen zijn prostanoiden, endothelin receptor antagonisten (ERAs), en fosfodiesterase-5 inhibitors (PDE-5). De pathofysiologie van PAH omvat verschillende pathways, die beïnvloed zijn door vele overlappende secundaire boodschapper systemen. Vasoconstrictie, obstructieve remodeling van de pulmonaire vaatwand, ontsteking, en trombose van de pulmonaire arteries worden bevorderd door activatie van deze pathways, en leiden tot verhoogde PAP en PVR, en uiteindelijk rechter ventrikel falen.

#### **1.2 Prostacyclin pathway**

Patiënten met PAH tonen een tekort aan prostacycline (PGI<sub>2</sub>; IP) en PGI<sub>2</sub> synthase, wat leidt tot de hypothese dat de PGI<sub>2</sub> pathway een gunstig doelwit

zou kunnen zijn voor IP receptor agonisten. PGI<sub>2</sub>, een metaboliet van arachidonzuur, wordt aangemaakt door zowel endotheel als gladde spiercellen in de vasculatuur en is een krachtige endogene vasodilator en inhibitor van bloedplaatjesaggregatie en gladde spiercelproliferatie, omwille van zijn activiteit op de IP receptor [O'Grady 1980]. Verschillende geneesmiddelen die op de IP receptor werken, zijn reeds goedgekeurd voor de behandeling van PAH. De eerste was epoprostenol, goedgekeurd in 1995 voor gemodificeerde New York Heart Association (NYHA) Functionele klasse III-IV idiopathische PAH (IPAH) en PAH geassocieerd met sclerodermie, en toonde een verbetering van de inspanningstolerantie en de overleving in IPAH [Barst 1996]. Goedgekeurde prostacycline analogen zijn onder meer: intraveneuze prostacycline (epoprostenol natrium-of Flolan), subcutaan, intraveneus of inhalatie treprostinil natrium (Remodulin®), en inhalatie iloprost (Ventavis®).

### 1.3 ACT-385781A (Epoprostenol for injection, EFI)

ACT-385781A (Epoprostenol for injection, EFI = Epoprostenol voor injectie) een nieuwe formulering met dezelfde werkzame stof als Flolan. De nieuwe formule bevat het weglaten van natrium chloride, de vervanging van mannitol door sucrose, de vervanging van L-glycine door L-arginine, en een hogere pH.

## Doel van het onderzoek

- Voor de beoordeling van de verandering in de cardiale hemodynamica vanaf de uitgangswaarde tot 3 maanden na de overschakeling van Flolan op Epoprostenol voor injectie (vertaling van de naam van het geneesmiddel: Epoprostenol for injection = EFI) bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (PAH).
- Voor de beoordeling van de veiligheid en tolerantie van de overschakeling van Flolan op Epoprostenol voor injectie bij patiënten met PAH.
- Voor de beoordeling van de verandering vanaf de uitgangswaarde tot 3 maanden na de overschakeling van Flolan op Epoprostenol voor injectie wat betreft de capaciteit voor lichaamsbeweging, NT-proBNP-niveau, Borg-dyspneuscore en de NYHA-functiecategorie (New York Heart Association).
- Voor de beoordeling van de tevredenheid met de behandeling (overeenkomstig de verkorte TSQM-9 (vragenlijst over tevredenheid met de behandeling met medicatie)) vóór en na de overschakeling van Flolan op Epoprostenol voor injectie

## Onderzoekopzet

Multicenter, open-label (één groep), Fase 3b onderzoek

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Dit is een prospectieve, multicenter, single-arm, open-label, fase 3b onderzoek om de effecten te kunnen beoordelen van de overgang van Flolan naar EFI bij patiënten met

pulmonale arteriële hypertensie. Tussen de 25 en 35 patiënten zullen worden geëvalueerd voor 90 dagen behandeling. De studie omvat de volgende opeenvolgende periodes die in totaal tot ongeveer 104 dagen van de deelname aan het onderzoek: > > Screening periode: tot 14 dagen voorafgaand aan deze studie. > > Behandeling periode: van de omschakeling van Flolan EFI (dag 1) tot het einde van de studie behandeling (dag 90 of vroegtijdige beëindiging).

## **Inschatting van belasting en risico**

Risico's van het onderzoeksgeneesmiddel: Met het onderzoeksgeneesmiddel en de procedures gaan risico's en ongemakken gepaard. Er is kans dat u bijwerkingen ervaart van het onderzoeksgeneesmiddel. De bijwerkingen zijn onbekend en werden nog niet bestudeerd. Verwacht wordt echter dat de risico's van EFI vergelijkbaar zijn met die van Flolan®. De vaakst gemelde bijwerkingen van Flolan® tot op vandaag zijn opvliegingen, hoofdpijn, misselijkheid, braken, hypotensie (lage bloeddruk), angstgevoelens (zenuwachtigheid), pijn op de borst, duizeligheid, bradycardie (trage hartslag), buikpijn, pijn in de spieren en botten, pijn in de kaken, buikloop, en griepachtige symptomen. Deze bijwerkingen kunnen optreden bij de medisch aanbevolen dosis die in dit onderzoek wordt gebruikt. Momenteel nog onbekende complicaties en bijwerkingen van EFI zijn mogelijk. U wordt tijdig ingelicht als er nieuwe informatie over EFI beschikbaar wordt die belangrijk kan zijn voor uw beslissing om uw deelname aan dit klinisch wetenschappelijk onderzoek voort te zetten.

Als u andere bijwerkingen of tekenen van een allergische reactie (bv. opzwellen van het gezicht of de tong, huiduitslag, jeuk) opmerkt terwijl u EFI gebruikt, of als u zich zorgen maakt over een van de bovenstaande bijwerkingen, stel dan uw arts op de hoogte.

Risico's van bloedafname: Tijdens het onderzoek zullen er 2 bloedstalen worden afgenomen voor een test. Risico's van bloedafname zijn onder meer tijdelijk ongemak door de i.v. katheter in uw arm, zwelling rond de plaats waar de i.v. katheter is ingebracht en, in zeldzame gevallen, een infectie. De standaardvoorzorgen zullen worden genomen om deze complicaties te vermijden.

Bij een rechterhartkatheterisatie wordt een dunne, buigzame slang in een ader in uw arm, hals of lies ingebracht. De slang volgt dan de bloedstroom in het hart naar de hoofdslagader van uw longen en kan daar worden gebruikt om de druk in de longslagader te meten. Mogelijk wordt de slang via röntgenopnamen gevolgd. Doorgaans veroorzaakt deze procedure meer ongemak dan pijn. De procedure wordt meestal uitgevoerd terwijl u wakker blijft, omdat uw arts uw medewerking nodig heeft. Rechterhartkatheterisatie kan met bijwerkingen gepaard gaan. Lichte, plaatselijke bijwerkingen zijn onder meer blauwe plekken of hematoom, zwelling en een infectie. Soms hebben patiënten een irriterend gevoel in de borst. Minder vaak wordt dit als pijn ervaren en het is doorgaans niet schadelijk. Zelden waargenomen bijwerkingen zijn onder meer hartritmestoornissen, lage bloeddruk, bloeding, algemene infectie, klaplong of

bloedstolsels, soms gevolgd door obstructie van een slagader. Zoals bij elke procedure waarbij het hart betrokken is, kunnen complicaties in zeldzame gevallen fataal zijn. Uw arts zal de risico's van de rechterhartkatheterisatie met u bespreken.

Andere geneesmiddelen en EFI: Voordat u de behandeling begint, moet u uw arts vertellen welke geneesmiddelen u gebruikt of onlangs hebt gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen zonder voorschrift, aangezien sommige middelen een wisselwerking met EFI kunnen hebben. Het is vooral belangrijk om uw arts in te lichten als u een van de volgende inneemt: diuretica, bloeddrukverlagers of andere vaatverwijders, zoals calciumkanaalblokkers of converterend-enzymremmers (voor behandeling van hoge bloeddruk), bloedplaatjesaggregatieremmers, antistollingsmiddelen of niet-steroïdale ontstekingsremmers.

Als u duizelig wordt terwijl u EFI inneemt, mag u niet autorijden of geen werktuigen of machines bedienen.

## Contactpersonen

### Publiek

Actelion Pharmaceuticals Ltd

Gewerbstrasse 16  
CH-4123 Allschwil  
CH

### Wetenschappelijk

Actelion Pharmaceuticals Ltd

Gewerbstrasse 16  
CH-4123 Allschwil  
CH

## 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. Man of vrouw van 18 jaar en ouder
2. Patiënten met de volgende types pulmonale arteriële hypertensie (PAH) die bij WHO-groep I horen:
  - \* Idiopatisch (IPAH)
  - \* Erfelijk (HPAH)
  - \* Geassocieerd (APAH) met
    - o Bindweefselaandoeningen
    - o Geneesmiddelen en schadelijke afvalstoffen
3. Patiënten die gedurende minstens 12 maanden met Flolan zijn behandeld en gedurende minstens 3 maanden vóór de inschrijving op een stabiele dosis staan
4. Patiënten die op dit moment worden behandeld met bijkomende hieronder vermelde PAH-medicijnen moeten minstens 90 dagen zijn behandeld en gedurende 30 dagen vóór de inschrijving op een stabiele dosis staan:
  - \* Bosentan
  - \* Ambrisentan
  - \* Sitaxentan
  - \* Sildenafil
  - \* Tadalafil
5. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken
6. Geïnformeerde toestemming ondertekend vóór de start van enige onderzoek-mandaatprocedure

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

1. Patiënten met ademhalings- en/of cardiovasculaire problemen die spoedeisende hulp nodig hebben
2. Bekende of vermoede PVOD (pulmonary veno-occlusive disease)
3. Huidig gebruik van inotropica per infuus
4. Huidig gebruik van prostacycline of prostacycline-analoog middel anders dan Flolan
5. Tachycardie met hartslag > 120 slagen/min bij rust
6. PAH gerelateerd met enige andere aandoening dan gespecificeerd in de deelnamecriteria
7. Bekende overgevoeligheid voor de samenstelling van Epoprostenol voor injectie of de

daarin gebruikte hulpstoffen:, en Flolan of de daarin gebruikte hulpstoffen:

8. Cerebrovasculaire events (bijv. TIA of CVA) minder dan 6 maanden voor het screenen

9. Eerder doorgemaakt myocardinfarct

10. Eerder doorgemaakte linkszijdige hartaandoeningen, inclusief een of meer van de volgende:

\* hemodynamisch significante aorta- of mitralisklepaandoening

\* restrictieve of congestieve cardiomyopathie

\* ejectionfractie van het linker ventrikel \* 40% door multigated radionucleotide angiogram (MUGA), angiografie, of echocardiografie

\* instabiele angina pectoris

\* levensbedreigende cardiale aritmie

11. Chronische bloedingsstoornissen

12. centrale veneuze lijninfectie minder dan 90 dagen vóór het screenen en/of eerder doorgemaakte herhalende lijninfecties

13. vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven

14. Deelname aan een ander klinisch onderzoek, behalve observationeel, of ontvangst van een onderzoeksproduct minder dan 30 dagen vóór inclusie:

15. Elke bekende factor of ziekte die interferentie kan veroorzaken met de medicatietrouw, onderzoeksgedrag of de interpretatie van de resultaten zoals afhankelijkheid van drugs of alcohol of een psychiatrische aandoening

16. Bekende bijkomende levensbedreigende ziekte anders dan PAH met een levensverwachting < 12 maanden

## Onderzoeksopzet

### Opzet

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

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 05-12-2011            |
| Aantal proefpersonen:   | 5                     |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                            |
|-----------------|----------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel               |
| Merknaam:       | n.v.t.                     |
| Generieke naam: | Epoprostenol voor injectie |

## Ethische beoordeling

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 07-03-2011         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 11-07-2011         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| 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

| Register | ID                     |
|----------|------------------------|
| EudraCT  | EUCTR2010-018322-40-NL |
| CCMO     | NL34263.029.11         |