

Lange termijn, multicentra, eenarmige, openlabel extensiestudie van de MERIT-1 studie om de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid te beoordelen van macitentan bij proefpersonen met inoperabele chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH)

Gepubliceerd: 08-05-2014 Laatste bijgewerkt: 07-02-2025

Veiligheidsdoel- Het evalueren van de lange termijn veiligheid en verdraagbaarheid van macitentan 10mg in proefpersonen met inoperabele CTEPH. Werkzaamheidsdoel- Het evalueren van de lange termijn werkzaamheid van macitentan 10mg op de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Longvaataandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41712

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MERIT-2

Aandoening

- Longvaataandoeningen
- Embolieën en trombose

Synoniemen aandoening

PAH hoge bloeddruk in de longen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Actelion Registration Ltd

Overige ondersteuning: Actelion Pharmaceuticals Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Inoperabele chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie, Macitentan

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Verkennde werkzaamheids eindpunten

- Verandering ten op zichte van de baseline, in een op elk gepland tijdstip, van de inspanningscapaciteit zoals gemeten door de 6 minuten loop afstand.
- Verandering ten op zichte van de baseline, in een op elk gepland tijdstip, van de borg benauwdheidsindex, dat gemeten wordt na afloop van de 6 minuten looptest.
- Deel van de proefpersonen met een verslechtering van hun WHO FC ten op zichte van de baseline in een op elk gepland tijdstip.

Veiligheids en verdraagbaarheids eindpunten

- *Treatment-emergent AEs* tot en met 30 dagen na de studiemedicatie discontinuatie.
- *AEs* die leiden tot de premature discontinuatie van de studiemedicatie
- Treatment-emergent laboratorium abnormaliteiten (voor details zie appendix 4)

tot en met 30 dagen na de studiemedicatie discontinuatie

- Verandering in vitale parameters (bloeddruk (dat is diastolische en systolische bloeddruk)

Secundaire uitkomstmaten

Verkenkende werkzaamheids eindpunten

- Verandering ten op zichte van de baseline, in een op elk gepland tijdstip, van de inspanningscapaciteit zoals gemeten door de 6 minuten loop afstand.
- Verandering ten op zichte van de baseline, in een op elk gepland tijdstip, van de borg benauwdheidsindex, dat gemeten wordt na afloop van de 6 minuten looptest.
- Deel van de proefpersonen met een verslechtering van hun WHO FC ten op zichte van de baseline in een op elk gepland tijdstip.

Veiligheids en verdraagbaarheids eindpunten

- *Treatment-emergent AEs* tot en met 30 dagen na de studiemedicatie discontinuatie.
 - *AEs* die leiden tot de premature discontinuatie van de studiemedicatie
 - Treatment-emergent laboratorium abnormaliteiten (voor details zie appendix 4)
- tot en met 30 dagen na de studiemedicatie discontinuatie
- Verandering in vitale parameters (bloeddruk (dat is diastolische en systolische bloeddruk)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronische trombo-embolische pulmonale hypertensive (CTEPH) is een van de belangrijkste oorzaken van ernstige pulmonale hypertensie (PH). Het ontwikkelt zich door pulmonale embolie die leidt tot obstructie in de aftakkingen van de longslagader. Het pulmonale embolie (PE) is hierbij geassocieerd met onvolledige oplossing van een trombus, de formatie van fibrose en het veranderen van de pulmonale bloedvaten. Als gevolg hiervan stijgt de pulmonale vasculaire weerstand (PVR), hetgeen leidt tot PH en progressief rechterhartfalen [Jenkins 2012]. CTEPH behoort tot WHO groep 4 [Simonneau 2009].

Pulmonale endarterectomie (PEA) is de standaardbehandeling voor CTEPH and representeert een potentiële curatieve optie in daarvoor geschikte patiënten. [Jamieson 2003]. Echter, veel patiënten met CTEPH worden als inoperabel beschouwd als gevolg van een voornamelijke distale trombo embolische pathologie, of concomiterende kleine aderen arteriopathie. Daarom is er een grote behoefte aan medische behandeling voor CTEPH patiënten die inoperabel zijn.

Histopathologische studies van vasculaire veranderingen in CTEPH hebben vasculaire laesies geïdentificeerd gelijk aan laesies die in idiopathische PAH (iPAH) worden gezien [Galiè 2006]. Er is ook bewijs dat in met name CTEPH proefpersonen, met een voornamelijke distale PAH-gelijke arteriopathie, voordeel behaald kan worden met vasodilerende farmacotherapie. [Jaïs 2008].

Zoals in PAH, zijn er ET-gemedieerde vasculaire veranderingen aangetoond in diermodellen van CTEPH. Ook zijn er verhoogde ET concentraties en een verhoogde expressie van ETB receptoren gevonden in CTEPH patiënten. Vanwege deze redenen, lijkt een ERA een potentiële behandelmethode voor inoperabele CTEPH.

Macitentan (ACT-064992) is een oraal actieve, niet peptide, potente duale endotheline (ET) ETA en ETB receptor antagonist (ERA) in klinische ontwikkeling. Endotheline receptor antagonisten worden ontwikkeld voor een variëteit aan ziekten geassocieerd met de schadelijke effecten van ET, met name in pulmonale en cardiovasculaire gebied.

Deze studie heeft als doel het effect van macitentan in de CTEPH populatie te onderzoeken. Macitentan is een ERA die een hogere potentie heeft getoond dan bosentan in niet klinische in vivo studies [Macitentan IB].

Doel van het onderzoek

Veiligheidsdoel

- Het evalueren van de lange termijn veiligheid en verdraagbaarheid van macitentan 10mg in proefpersonen met inoperabele CTEPH.

Werkzaamheidsdoel

- Het evalueren van de lange termijn werkzaamheid van macitentan 10mg op de inspanningscapaciteit en de functionele klasse.

Onderzoeksopzet

De studie is een multicentra, eenarmige openlabel (OL) fase 2 extensie studie om de lange termijn veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van macitentan in proefpersonen met inoperabele CTEPH te beoordelen.

De studie zal worden uitgevoerd in ongeveer 60 centra in ongeveer 15 landen. 78 proefpersonen (mannen of vrouwen) van de DB AC055E201/MERIT-1 studie zullen aan deze OL studie meedoen. Proefpersonen gaan over van de AC055E201/MERIT-1 studie naar deze OL studie zonder hierbij te weten met welke studiemedicatie zij in de voorgaande studie zijn behandeld (macitentan 10mg of placebo).

Proefpersonen die de 24 weken van de DB MERIT-1 studie hebben afgerond zoals gepland kunnen meedoen aan de MERIT-2 OL extensiestudie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De studiemedicatie is macitentan in de dosering van 10mg

Inschatting van belasting en risico

Verrichtingen die tijdens de inclusievisite worden gedaan zijn:

Lichamelijk onderzoek (inclusief vitale parameters, bepalen van de WHO functionele klasse

6 minuten looptest, borg kortademigheids index evaluatie en volledige laboratoriumtesten (waarvoor bloed bij de patient wordt afgenomen) Visit 5/week 24 van de MERIT-1 studie kan op dezelfde dag gedaan worden als visite 1 van de MERIT-2 studie. In dat geval hoeven de testen niet worden herhaald.

Lichamelijk onderzoek (inclusief vitale parameters), en volledige laboratoriumtesten worden tijdens elke reguliere visite herhaald. 6MWT/borg dyspnea index/bepaling WHO functionele klasse worden herhaald tijdens visite 3,4,5 en de einde behandelingsvisite (maand 24).

Tussen de visits door moeten de patienten naar het ziekenhuis/lokaal laboratorium komen voor een maandelijkse laboratoriumtest. Dit wordt gedaan om lever aminotransferases en hemoglobine concentraties te monitoren. Als de patient ver bij het ziekenhuis vandaan woont kunnen de maandelijkse bloedsamples mogelijk anderszins worden afgenomen in een laboratorium dichtbij het huis van de patient. Als de proefpersoon een vruchtbare vrouw betreft maakt een serum zwangerschapstest deel uit van zowel de volledige laboratoriumtest als de maandelijkse laboratoriumtesten.

Bijwerkingen van macitentan staan beschreven in de Investigator*s Brochure.

De uitvoering van dit onderzoek kan worden gerechtvaardigd doordat 10-50% van de CTEPH patiënten inoperabel zijn als gevolg van een voornamelijke distale trombo embolische pathologie, of concomiterende kleine aderen arteriopathie. Daarom is er een grote behoefte aan medische behandeling voor CTEPH patiënten die inoperabel zijn. Uiteraard is het belangrijk om de lange termijn effecten (werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid) te weten te komen.

Contactpersonen

Publiek

Actelion Registration Ltd

Boulevard de la Madeleine 21 Boulevard de la Madeleine 21
Paris 75001
FR

Wetenschappelijk

Actelion Registration Ltd

Boulevard de la Madeleine 21 Boulevard de la Madeleine 21
Paris 75001
FR

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)

Proefpersonen met CTEPH die de dubbelblinde (DB) AC-055E201/MERIT-1 studie hebben doorlopen zoals gepland (dat zijn degene die tot week 24 in de DB studie zijn gebleven)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Permanente discontinuatie van de DB studie door een bijwerking gerelateerd aan de lever of lever aminotransferase abnormaliteiten.
- Elke bekend factor (bijv. medicatiemisbruik) of ziekte (bijv. onstabiele psychiatrische ziekte) die in de mening van de onderzoeker, interfereert met de therapietrouw of interpretatie van de resultaten of die de mogelijkheid om te voldoen aan de studievereisten beïnvloeden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	01-07-2015
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Opsumit

Generieke naam: Macitentan
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2016
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

Register	ID
EudraCT	EUCTR2013-003457-25-NL
CCMO	NL47490.029.14