

Een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek ter vergelijking van de werkzaamheid en veiligheid van sotatercept versus placebo wanneer toegevoegd aan PAH-achtergrondtherapie voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH)

Gepubliceerd: 17-02-2021 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Het doel van dit onderzoek is het beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van de behandeling met sotatercept (plus PAH-achtergrondbehandeling) versus placebo (plus PAH-achtergrondbehandeling), na 24 weken bij volwassenen met PAH.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Vasculaire hypertensieaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52318

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

A011-11 STELLAR

Aandoening

- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

1 - Een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek ter verg ... 3-05-2025

Pulmonale Arteriële Hypertensie; verhoogde bloeddruk in de bloedvaten van de longen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Acceleron Pharma Inc.

Overige ondersteuning: Acceleron

Onderzoeksproduct en/of interventie

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

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Eindpunt voor werkzaamheid:

Het primaire werkzaamheidseindpunt is de verandering in 6MWD in week 24 ten opzichte van de baseline.

Secundaire uitkomstmaten

Eindpunten voor werkzaamheid:

Ingedeeld als hieronder:

1. Eindpunt voor verbetering van meerdere componenten, gemeten aan de hand van het aandeel deelnemers dat in week 24 al het volgende bereikt ten opzichte van de baseline:

- Verbetering in 6MWD (toename ≥ 30 m)
- Verbetering in NT-proBNP (afname in NT-proBNP $\geq 30\%$) of handhaving/bereiken van NT-proBNP-niveau < 300 ng/l
- Verbetering in WHO FC of onderhoud van WHO FC II

2. Verandering in PVR ten opzichte van de baseline in week 24

3. Verandering in NT-proBNP-niveaus ten opzichte van de baseline in week 24

4. Het aandeel deelnemers dat verbetering in WHO FC vertoont ten opzichte van de baseline in week 24

5. Tijd tot overlijden of het eerste optreden van een van de volgende klinische verslechterende gebeurtenissen (time to clinical worsening):

- Verslechtering-gerelateerde lijst voor long- en/of harttransplantatie
- Noodzaak om een noodbehandeling te starten met een goedgekeurde

PAH-achtergrondbehandeling of de noodzaak om de dosis prostacycline via infusie met 10% of meer te verhogen

- Noodzaak voor atriale septostomie
- Ziekenhuisopname wegens verslechtering van PAH (≥ 24 uur)
- Verslechtering van PAH, gedefinieerd door beide van de volgende voorvallen die zich op elk moment voordoen, zelfs als ze op verschillende tijdstippen zijn begonnen, vergeleken met hun baselinewaarden:

* Verslechterde WHO FC

* Afname van 6MWD met $\geq 15\%$, bevestigd door 2 tests met ten minste 4 uur tussentijd, maar niet meer dan 1 week

6. Het aandeel deelnemers dat een lage risicoscore behoudt of bereikt ten opzichte van de baseline in week 24, met behulp van de vereenvoudigde Franse risicoscore-calculator

7. Verandering ten opzichte van de baseline in de fysieke impact domeinscore van Pulmonale arteriële hypertensie - symptomen en impact (PAH-SYMPACT®) in week 24

8 Verandering ten opzichte van de baseline in de domeinscore Cardiopulmonale Symptomen van PAH-SYMPACT® in week 24

9. Verandering ten opzichte van de baseline in de domeinscore

Cognitieve/emotionele effecten van PAH-SYMPACT® in week 24

Eindpunten voor veiligheid:

De veiligheid wordt beoordeeld door de volgende informatie te verzamelen:

- Bijwerkingen
- Antilichamen tegen het geneesmiddel
- Laboratoriumbeoordelingen (hematologie, serumchemie/ FSH, urineonderzoek)
- Vitale functies
- Lichamelijk onderzoek
- 12-afleidingen elektrocardiogram (ecg)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pulmonale arteriële hypertensie is een progressieve, dodelijke ziekte die duidelijke beperkingen veroorzaakt bij de lichamelijke activiteit en de kwaliteit van leven, zelfs wanneer deze met goedgekeurde behandelingen wordt behandeld. Dit fase 3-onderzoek wordt ondersteund door gegevens uit het PULSAR-onderzoek (fase 2, NCT03496207), waarin de deelnemers die een goedgekeurde enkelvoudige of combinatietherapie voor PAH gebruiken, gerandomiseerd werden om gedurende 24 weken bijkomend sotatercept of placebo te ontvangen. Het PULSAR-onderzoek toonde een statistisch significante verbetering aan in het primaire eindpunt, de pulmonale vasculaire weerstand (Pulmonary Vascular Resistance, PVR). Daarnaast werd er een verbetering waargenomen in de 6 minuten loopafstand (6MWD), NT-proBNP, en andere eindpunten.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is het beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van de behandeling met sotatercept (plus PAH-achtergrondbehandeling) versus placebo (plus PAH-achtergrondbehandeling), na 24 weken bij volwassenen met PAH.

Onderzoeksopzet

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

Onderzoeksproduct en/of interventie

Elke deelnemer die in aanmerking komt voor het onderzoek, wordt gedurende de duur van de DBPC- en LTDB-behandelingsperiodes willekeurig in een verhouding van 1:1 toegewezen aan 1 van de 2 behandelingsgroepen. • Groep 1: Placebo om de 21 dagen subcutaan (sc) toegediend plus PAH-achtergrondbehandeling • Groep 2: Sotatercept om de 21 dagen subcutaan (sc) toegediend met een startdosis van 0,3 mg/kg met een doeldosis van 0,7 mg/kg, plus PAH-achtergrondbehandeling

Inschatting van belasting en risico

Dit is een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek ter vergelijking van de werkzaamheid en veiligheid van sotatercept versus placebo wanneer toegevoegd aan PAH-achtergrondbehandeling voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH). Ongeveer 284 deelnemers worden willekeurig in een verhouding van 1:1 aan de twee onderzoeksbehandelingsgroepen toegewezen, Sotatercept plus PAH-achtergrondbehandeling of placebo plus PAH-achtergrondbehandeling. Patiënten worden gevraagd om procedures te ondergaan zoals beschreven in het onderzoeksprotocol. Deze procedures omvatten lichamelijk onderzoek, ECG, longfunctie test, 6 minuten loopafstand (6MWD), ECHO, bloed afnames, RHC en vragenlijsten. Daarnaast wordt aan vruchtbare proefpersonen gevraagd voorbehoedsmiddelen te gebruiken, en vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden, krijgen zwangerschapstests.

Dit fase 3-onderzoek wordt ondersteund door gegevens uit het PULSAR-onderzoek (fase 2, NCT03496207), waarin de deelnemers die een goedgekeurde enkelvoudige of combinatietherapie voor PAH gebruiken, gerandomiseerd werden om gedurende 24 weken bijkomend sotatercept of placebo te ontvangen. Het PULSAR-onderzoek toonde een statistisch significante verbetering aan in het primaire eindpunt, de pulmonale vasculaire weerstand (Pulmonary Vascular Resistance, PVR). Daarnaast werd er een verbetering waargenomen in de 6 minuten loopafstand (6MWD), NT-proBNP, en andere eindpunten.

Behandeling met sotatercept naast de standaard PAH achtergrond behandeling werd goed getolereerd, met trombocytopenie en verhoogde hemoglobinespiegels als de meest voorkomende drug gerelateerde bijwerkingen die werd gerapporteerd.

Contactpersonen

Publiek

Acceleron Pharma Inc.

Sidney Street 128
Cambridge MA02139
US

Wetenschappelijk

Acceleron Pharma Inc.

Sidney Street 128
Cambridge MA02139
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Leeftijd ≥ 18 jaar
2. Gedocumenteerde diagnostische rechter hartkatheterisatie (right heart catheterization, RHC) op gelijk welk moment voorafgaand aan de screening, ter bevestiging van de diagnose van WHO PAH groep 1 in een van de volgende subtypen:
 - Idiopathische PAH
 - Erfelijke PAH
 - Door geneesmiddel/toxine geïnduceerde PAH
 - PAH geassocieerd met bindweefselziekte
 - PAH geassocieerd met enkelvoudige, aangeboren systemische-naar-pulmonale shunts, ten minste 1 jaar na reparatie
3. Symptomatische PAH, geclassificeerd als WHO functionele klasse II of III
4. Baseline RHC uitgevoerd tijdens de screeningsperiode waarin een minimale

pulmonale vasculaire weerstand (PVR) van ≥ 5 Wood-eenheden (WU) wordt gedocumenteerd en een pulmonale capillaire druk of linker ventrikel eind-diastolische druk van ≤ 15 mmHg.

5. Op stabiele doses van PAH-achtergrondbehandeling en diuretica (d.w.z. patiëntspecifiek dosisdoel voor elke reeds bereikte behandeling) gedurende ten minste 90 dagen voorafgaand aan de screening; voor infusie prostacyclinen is dosisaanpassing binnen 10% van de optimale dosis toegestaan volgens de medische praktijk.

6. 6MWD ≥ 150 en ≤ 500 m, tweemaal herhaald bij de screening (gemeten met ten minste 4 uur tussentijd, maar niet langer dan 1 week), en beide waarden liggen binnen 15% van elkaar (berekend vanaf de hoogste waarde)

7. Vrouwen die vruchtbaar zijn, moeten:

- 2 negatieve zwangerschapstesten op urine of serum hebben zoals bevestigd door de onderzoeker, voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling; zij moet instemmen met doorlopende zwangerschapstesten op urine of serum tijdens het onderzoek en tot 8 weken na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel
- indien seksueel actief, ermee instemmen een zeer effectieve anticonceptie zonder onderbreking te hebben gebruikt en te gebruiken, gedurende ten minste 28 dagen voorafgaand aan de start van het onderzoeksproduct, tijdens het onderzoek (inclusief dosisonderbrekingen), en gedurende 16 weken (112 dagen) na stopzetting van de onderzoeksbehandeling
- 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 onderzoeksbehandeling

8. Mannelijke deelnemers moeten:

- 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 vruchtbare vrouw, tijdens deelname aan het onderzoek, tijdens dosisonderbrekingen en gedurende ten minste 16 weken (112 dagen) na stopzetting van het onderzoeksproduct, zelfs als hij een geslaagde vasectomie heeft ondergaan
- geen bloed of sperma doneren gedurende het hele onderzoek en gedurende 16 weken (112 dagen) na de laatste dosis onderzoeksbehandeling

9. Het vermogen om zich aan het bezoekschema van het onderzoek te houden en alle protocolvereisten te begrijpen en na te leven

10. Het vermogen om schriftelijke geïnformeerde toestemming te begrijpen en te verstrekken

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Diagnose van pulmonale hypertensie WHO-groepen 2, 3, 4 of 5

2. Diagnose van de volgende subtypen van PAH groep 1: humaan

immunodeficiëntievirus (hiv)-geassocieerde PAH en PAH geassocieerd met portale

- hypertensie. Exclusies in PAH groep 1 moeten ook schistosomiasis APAH en pulmonale veno-occlusieve ziekte omvatten
3. Hemoglobine (Hgb) bij screening boven de geslachtsspecifieke bovengrens van normaal (upper limit of normal, ULN), volgens een plaatselijke laboratoriumtest
4. Aantal bloedplaatjes bij baseline $< 50.000/\text{mm}^3$ ($< 50.0 \times 10^9/\text{L}$) bij screening.
- 5 Niet-beheerste systemische hypertensie, aangetoond door systolische bloeddruk bij zitten > 160 mmHg of diastolische bloeddruk bij zitten > 100 mmHg tijdens het screeningsbezoek na een rustperiode
6. Systolische bloeddruk (BD) bij baseline < 90 mmHg bij screening
- 7 Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven
- 8 Een van de volgende klinische laboratoriumwaarden bij het screeningsbezoek:
- Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) < 30 ml/min/m² (zoals gedefinieerd door de wijziging van het dieet bij nieraandoeningen [MDRD] vergelijking).
 - Serum alanine-aminotransferase, aspartaat-aminotransferase of totaal bilirubine $> 3 \times \text{ULN}$ (bilirubinecriterium vervalt als er een gedocumenteerde geschiedenis van het Gilbert's syndroom is).
- 9 Momenteel ingeschreven zijn in of een ander onderzoek naar een onderzoeksproduct hebben afgerond, binnen 30 dagen voor klein-molecuulgeneesmiddelen of binnen 5 halfwaardetijden voor biologicals, vóór de datum van ondertekende geïnformeerde toestemming
- 10 Eerdere blootstelling aan sotatercept (ACE-011) of luspatercept (ACE-536) en/of de hulpstoffen ervan of een bekende allergische reactie op één van beide
- 11 Een geschiedenis van een volledige pneumonectomie hebben
- 12 Longfunctietest (pulmonary function test, PFT) waarden van geforceerde vitale capaciteit (forced vital capacity, FVC) $< 60\%$ voorspeld bij het screeningsbezoek of binnen 6 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek. Als de PFT niet beschikbaar is, een CT-scan van de borst die meer dan lichte interstitiële longziekte toont, uitgevoerd bij het screeningsbezoek of 1 jaar ervoor.
- 13 Start van een oefenprogramma voor cardiopulmonale revalidatie binnen 90 dagen vóór het screeningsbezoek of geplande start ervan tijdens het onderzoek (deelnemers die stabiel zijn in de onderhoudsfase van een programma en die gedurende de duur van het onderzoek zullen doorgaan komen in aanmerking).
- 14 Voorgeschiedenis van meer dan lichte obstructieve slaapapneu die niet wordt behandeld
- 15 Bekende voorgeschiedenis van portale hypertensie of chronische leverziekte, waaronder hepatitis B en/of hepatitis C (met bewijs van recente infectie en/of actieve virusreproductie), gedefinieerd als lichte tot ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A-C)
- 16 Voorgeschiedenis van restrictieve, constrictieve of congestieve cardiomyopathie
- 17 Voorgeschiedenis van atriale septostomie binnen 180 dagen vóór het screeningsbezoek
- 18 Elektrocardiogram (ecg) met een gecorrigeerd QT-interval volgens Fridericia (QTcF) > 500 ms tijdens de screeningsperiode
- 19 Persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van lang QT-syndroom (LQTS) of

plotselinge hartdood

20 Linkerventrieklejectiefractie < 45% op historisch echocardiogram binnen 6 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek

21 Symptomatische coronaire ziektevoorvallen (eerder myocardiinfarct, percutane coronaire interventie, coronaire bypassoperatie, of cardiale angineuze pijn op de borst) binnen 6 maanden vóór het screeningsbezoek. Opmerking: Angineuze pijn kan worden genegeerd als exclusie criterium als de coronaire angiografie geen obstructies toont.

22 Cerebrovasculair accident binnen 3 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek

23 Acuut gedecompenseerd hartfalen binnen 30 dagen voorafgaand aan het screeningsbezoek, volgens beoordeling door de onderzoeker

24 Belangrijke ($\geq 2+$ regurgitatie) mitralisregurgitatie of aortaregurgitatie valvulaire ziekte

25 Intraveneuze inotropen (bijv. dobutamine, dopamine, norepinefrine, vasopressine) ontvangen binnen 30 dagen vóór het screeningsbezoek

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	13-01-2022
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam: Sotatercept (ActRIIA-IgG1Fc)
Generieke naam: -

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-02-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-03-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-10-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-11-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-01-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-03-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-05-2022
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:	15-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2022
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	EUCTR2020-004142-11-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04576988
CCMO	NL76294.028.21

Resultaten

Einddatum onderzoek:	24-10-2022
Datum resultaten gemeld:	12-10-2023

Totaal aantal deelnemers: 2

Datum eerste publicatie onderzoek
12-10-2023