

Een prospectief, multicenter-, eenarmig, open-label-, fase-4-onderzoek naar de effecten van selexipag op de remodelering van het rechterventrikel bij pulmonale arteriële hypertensie, beoordeeld door middel van beeldvorming met magnetische resonantie (MRI) van het hart (RESTORE)

Gepubliceerd: 30-06-2020 Laatste bijgewerkt: 25-03-2025

Belangrijkste doelstelling: Het onderzoeken van de effecten van selexipag op de rechterventrikelfunctie (RV) bij deelnemers met PAH. Secundaire doelstellingen: - Verder onderzoeken van de effecten van selexipag op de RV-functie met behulp van MRI.-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52455

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RESTORE

Aandoening

- Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)
- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

PAH, pulmonale arteriële hypertensie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Actelion Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cardiale MRI (magnetische resonantie beeldvorming), Pulmonale arteriële hypertensie, RESTORE, Selexipag

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering ten opzichte van baseline in week 26 van RV-slagvolume (RVSV)

beoordeeld door MRI (magnetische resonantie beeldvorming) van de uitstroom van de longslagaders.

Secundaire uitkomstmaten

Verandering ten opzichte van baseline in week 26 beoordeeld door MRI:

- RV einddiastolisch volume (RVEDV);
- RV eindsystolisch volume (RVESV);
- RV ejectiefractie (RVEF);
- RV massa;
- RV globale longitudinale strain (RVGLS).

Verandering ten opzichte van baseline in week 26:

- WHO-functieklasse (FC) (functieklasse Wereldgezondheidsorganisatie (WHO));
- N-terminaal pro-B-type natriuretisch peptide (NT-proBNP);

- zes minuten wandeltest (6MWT);
- complicaties die optreden tijdens de behandeling (TEAE*s, treatment-emergent adverse events);
- ernstige bijwerkingen (SAE*s);
- bijwerkingen (AE*s) die lijden tot voortijdige stopzetting van het onderzoeksmiddel;
- AE's van bijzonder belang (AESI's, adverse events of special interest);
- laboratoriumafwijkingen als gevolg van de behandeling.

Verandering ten opzichte van baseline in week 26 van het aantal niet-invasieve laag-risicocriteria binnen de volgende 8 variabelen:

- afwezigheid van klinische symptomen van rechter hartfalen;
- afwezigheid van symptoomprogressie;
- afwezigheid van syncope;
- WHO FC I-II;
- 6MWT > 440 m;
- NT-proBNP < 300 ng/l;
- rechter atriumgebied (RA-gebied) < 18 cm², bepaald met echocardiografie (echo);
- afwezigheid van pericardeffusie, bepaald met echo.

Verandering ten opzichte van baseline in week 26 van het aantal niet-invasieve laag-risicocriteria binnen de volgende 3 variabelen:

- WHO FC I-II;

- 6MWT > 440 m;
- NT-proBNP < 300 ng/l.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pulmonale arteriële hypertensie (PAH) is een aandoening van de kleine longslagaders die wordt gekenmerkt door vasculaire proliferatie en hermodellering. Het leidt tot een progressieve toename van de pulmonale vasculaire weerstand (PVR) en uiteindelijk rechterventrikelfalen en overlijden. PAH wordt histologisch gekenmerkt door endotheliale en gladde spiercelproliferatie, mediale hypertrofie en trombose in situ. De pathogenese van PAH blijft onduidelijk. Voortschrijdend inzicht in de moleculaire mechanismen die betrokken zijn bij deze ziekte doet vermoeden dat endotheliale disfunctie een belangrijke rol speelt. Onderzoeksdeelnemers met PAH bleken een gebrek aan PGI₂ en PGI₂-synthetase te hebben, wat heeft geleid tot de hypothese dat het beïnvloeden van de PGI₂-activatieroute met IP-receptoragonisten een positief effect kan hebben. Er werd een intraveneuze behandeling ontwikkeld en de uitkomsten voor onderzoeksdeelnemers verbeterden. Maar wegens de korte halfwaardetijd en chemische instabiliteit is voor langdurige intraveneuze behandeling (epoprostenol) een permanent geïmplanteerde centraal veneuze katheter en een draagbare infuuspomp nodig, waardoor onderzoeksdeelnemers worden blootgesteld aan een reeks complicaties.

Selexipag is de eerste orale niet-prostanoïde IP-receptoragonist die is ontwikkeld en goedgekeurd voor de behandeling van PAH. Selexipag werd goedgekeurd op basis van de langdurige klinische werkzaamheid. Echter, cardiale beeldvormingsgegevens bij gebruik van selexipag op de korte termijn ontbreken.

Doel van het onderzoek

Belangrijkste doelstelling:

Het onderzoeken van de effecten van selexipag op de rechterventrikelfunctie (RV) bij deelnemers met PAH.

Secundaire doelstellingen:

- Verder onderzoeken van de effecten van selexipag op de RV-functie met behulp van MRI.
- Onderzoeken van de effecten van selexipag op de ernst van de ziekte en het inspanningsvermogen.
- Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van selexipag.
- Evalueren van de effecten van selexipag op de risicostratificatie bij PAH.

Onderzoeksopzet

Een open-label, multicenter, eenarmige, interventioneel onderzoek om het effect van selexipag te beoordelen bij volwassen deelnemers (≥ 18 tot < 65 jaar) met een diagnose van PAH tot 52 weken na studie-interventie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle proefpersonen worden gerandomiseerd naar het onderzoeksgeneesmiddel Selexipag. De dosering met selexipag begint met 200 µg tweemaal daags (op dag 1 krijgt de deelnemer slechts 1 dosis en bij elke dosiswijziging moet de eerste inname van de nieuwe dosis 's avonds worden ingenomen). De site zal de deelnemer één keer per week bellen vanaf het einde van week 1 tot het einde van week 12 en beslissen of de dosis indien mogelijk met 200 µg tweemaal daags moet worden verhoogd. Opwaartse titratie zal flexibel zijn en kan worden aangepast in het geval van bijwerkingen die niet kunnen worden verlicht met symptomatische behandeling. In dit geval kan de site de opwaartse titratie met 1 week uitstellen of het onderzoeksgeneesmiddel verlagen. De dosis die aan het einde van week 12 wordt bereikt, wordt beschouwd als de individuele onderhoudsdosis van de deelnemer en wordt gehandhaafd tot EOT (week 52).

Inschatting van belasting en risico

Selexipag is eerder gegeven aan 1156 volwassen deelnemers met PAH in een gerandomiseerd, langetermijnonderzoek met de naam GRIPHON. Dit onderzoek was het eerste onderzoek dat de gunstige effecten van selexipag op de lange termijn aantoonde. Selexipag bleek de ziekteprogressie te vertragen en het risico op ziekenhuisopname wegens PAH te verminderen.

Het veiligheidsprofiel van selexipag op de lange en korte termijn is vastgesteld bij patiënten met PAH en wordt voornamelijk gekenmerkt door bijwerkingen (AE's) die gerelateerd zijn aan prostacycline in combinatie met het werkingsmechanisme van selexipag (een selectieve prostacycline IP-receptoragonist). AE's treden doorgaans op tijdens de eerste fase van individuele dosistitratie en de gevoeligheid hiervoor verschilt per persoon. Bijwerkingen waren onder andere hoofdpijn, diarree, misselijkheid en braken, kaakpijn, spierpijn, pijn in extremiteiten, artralgie en overmatig blozen.

Selexipag heeft een gunstig veiligheidsprofiel met bekende risico's die passen bij het werkingsmechanisme. Er zijn geen nieuwe observaties ten aanzien van het veiligheidsprofiel gedaan sinds het middel is goedgekeurd in de VS op 21 december 2015.

Contactpersonen

Publiek

Actelion Pharmaceuticals

Gewerbestrasse 16
Allschwil 4123
CH

Wetenschappelijk

Actelion Pharmaceuticals

Gewerbestrasse 16
Allschwil 4123
CH

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Ondertekende geïnformeerde toestemming voorafgaand aan procedures voor het onderzoek
2. WHO FC II of III Inschrijving wordt gestratificeerd volgens WHO FC II of III. Het percentage deelnemers met WHO FC II en WHO FC III zal naar verwachting respectievelijk ongeveer 40% en 60% bedragen.
3. PAH-etilogie behorend tot een van de volgende groepen volgens de classificatie:
 - idiopathische PAH;
 - erfelijke PAH;

- Door drugs of gifstoffen geïnduceerde
 - PAH geassocieerd met bindweefselziekte;
 - PAH geassocieerd met congenitale hartziekte, met eenvoudige systemische-naar-pulmonale shunt ten minste 1 jaar na operatieve correctie.
4. Eerste hemodynamische diagnose van PAH door middel van rechter hartkatheterisatie (RHC) binnen 12 maanden voorafgaand aan de start van de behandeling met selexipag, met de volgende uitkomsten:
- mPAP $\geq$ 25 mmHg en
 - PA wiggedruk (PAWP) of LV einddiastolische druk $\leq$ 15 mmHg en
 - PVR $>$ 5 WU (400 dynes.s.cm⁻⁵) en
 - RVSV $\leq$ 60 ml zoals weergegeven in RHC (CO / HR)
5. Patiënten die al PAH-specifieke orale mono- of duale therapie krijgen (dwz fosfodiësterase type 5-remmers (PDE-5i) of oplosbare guanylaatcyclasestimulatoren (sGC's) en / of ERA) of patiënten die geen kandidaat zijn voor deze therapieën. Bij orale PAH-specifieke therapie moet de behandeling stabiel zijn (dwz geen introductie van nieuwe therapieën of dosisveranderingen) gedurende ten minste 90 dagen voorafgaand aan zowel ICF-handtekening als dag 1
6. NT-proBNP $\geq$ 300 ng/L bij keuring
7. Mannen of vrouwen $\geq$ 18 (of de wettelijke meerderjarigheid in het rechtsgebied waar het onderzoek plaatsvindt indien ouder dan 18 jaar) en $<$ 65 jaar
8. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen (sectie 10.5) moeten aan de volgende criteria voldoen:
- een negatieve serumzwangerschapstest hebben bij de keuring en een negatieve urinezwangerschapstest hebben op dag 1 en;
 - instemmen met het gebruik van betrouwbare anticonceptiemethoden vanaf dag 1 tot ten minste 30 dagen na het stoppen met de onderzoeksinterventie (sectie 10.5) en;
 - wanneer alleen hormonale anticonceptiemiddelen worden gebruikt, deze ten minste 1 maand (30 dagen) voorafgaand aan dag 1 gebruiken en;
 - instemmen met het uitvoeren van een maandelijkse zwangerschapstest ten minste 30 dagen na het stoppen met de onderzoeksinterventie.
- 9.6MWD $\geq$ 150 m tijdens keuring

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerder gebruik van IP-receptoragonist, prostacycline of prostacycline-analoga. Het gebruik van dergelijke behandelingen voor het bepalen van vasoreactiviteit is geen reden voor uitsluiting; intermitterend gebruik van dergelijke behandelingen voor digitale ulcera of fenomeen van Raynaud is geen reden voor uitsluiting als de behandeling $>$ 6 maanden (180 dagen) voorafgaand aan dag 1 is gestopt
2. Behandeling met sterke CYP2C8-remmers (zoals gemfibrozil) binnen 28 dagen

voorafgaand aan dag 1

3. Behandeling met een ander experimenteel geneesmiddel dat staat gepland of wordt genomen binnen 12 weken (84 dagen) voorafgaand aan dag 1
4. Cardiopulmonale revalidatieprogramma's op basis van oefeningen tussen geïnformeerde toestemming en de verwachte bezoeksdatum in week 26
5. Gedecompenseerd hartfalen waarvoor ziekenhuisopname, bezoek aan de spoedeisende hulp of behandeling met intraveneuze diuretica nodig is in de 6 weken voorafgaand aan de geïnformeerde toestemming
6. Ernstige coronaire hartziekte of instabiele angina
7. Cerebrovasculaire gebeurtenis (zoals Transient Ischaemic Attack, beroerte) binnen de 3 maanden voorafgaand aan dag 1
8. Linker atriumvolume geïndexeerd voor lichaamsoppervlak ≥ 43 ml/m², beoordeeld door middel van echo of MRI van het hart
9. Acut myocardinfarct binnen de 6 maanden voorafgaand aan dag 1
10. Body mass index > 40 kg/m² of lichaamsgewicht < 40 kg
11. Aanwezigheid van een of meer van de volgende tekenen van relevante longziekte op enig moment tot aan dag 1 - wanneer longfunctietesten ontbreken wordt dit gezien als voldoen aan exclusiecriteria 11 • diffusiecapaciteit van de long voor koolmonoxide $< 40\%$ van de voorspelde waarde TENZIJ uit computertomografie geen of een milde interstitiële longziekte blijkt;
 - geforceerde vitale longcapaciteit $< 60\%$ van de voorspelde waarde;
 - geforceerd uitademingsvolume in 1 seconde (FEV1) $< 60\%$ van voorspelde waarde.
12. Bekende of vermoede pulmonale veno-occlusieve aandoening (PVOD)
13. Aangeboren of verworven hartklepaandoening met klinisch relevante myocardiale functiestoornissen die niet zijn gerelateerd aan pulmonale hypertensie
14. SBD (systolische bloeddruk) < 90 mmHg bij keuring of op dag 1
15. Ernstige nierinsufficiëntie (geschatte creatinineklaring ≤ 30 ml/min/1,73 m² of serumcreatinine $> 2,5$ mg/dl bij keuring) of lopende of geplande dialyse
16. Bekende en gedocumenteerde matige of ernstige leverinsufficiëntie (met of zonder cirrose) bij keuring, gedefinieerd als Child-Pughklasse C
17. Bekende of vermoede onbeheerste schildklier-aandoening (hypo- of hyperthyroidie)
18. Een ziekenhuisopname in de 6 weken voorafgaand aan geïnformeerde toestemming (met uitzondering van geplande opnames voor operaties of het standaard monitoren van reeds bestaande aandoeningen die niet zijn verergerd)
19. Bijkomende levensbedreigende ziekte met een levensverwachting van minder dan 12 maanden
20. Hemoglobine < 80 g/l bij keuring
21. Overgevoeligheid voor selexipag of een andere hulpstof die bij de onderzoeksinterventie wordt gebruikt (mannitol, maïszetmeel, hydroxypropylcellulose, magnesiumstearaat, hypromellose, propyleenglycol, titaandioxide, carnaubawas, ijzeroxide rood, ijzeroxide geel, ijzeroxide zwart)
22. Zwangerschap, borstvoeding of de intentie om zwanger te worden tijdens de studie
23. Alle aandoeningen of factoren die mogelijk van invloed zijn op therapietrouw met de onderzoeksinterventie of het bezoekschema, naar het

oordeel van de onderzoeker

24. Claustrofobie

25. MRI-incompatibele permanente cardiale pacemaker, automatische
implanteerbare cardioverter

26. Metalen implantaat (zoals defibrillator, neurostimulator, hoorimplantaat,
permanent gebruik van infuussysteem, gebitsbeugel, metaal bevattende
tatoeage-inkt)

27. Ernstige aritmie, atriumfibrilleren, meervoudige premature ventriculaire of
atriale contracties of een andere aandoening die van invloed is op het goed
uitvoeren van cardiale gating tijdens MRI

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	04-03-2022
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Uptravi
Generieke naam:	Selexipag
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-06-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-12-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-04-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-07-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-08-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-07-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-07-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-03-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2019-004783-22-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04435782
CCMO	NL74159.056.20

Resultaten

Einddatum onderzoek: 28-07-2023

Datum resultaten gemeld: 19-07-2024

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

URL result

URL

Type

int

Naam

M2.2 Samenvatting voor de leek

URL

Internal documents

