

Een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij deelnemers met sarcoïdose-geassocieerde pulmonale hypertensie (SAPH) om de werkzaamheid en veiligheid van orale selexipag te beoordelen.

Gepubliceerd: 05-06-2019 Laatste bijgewerkt: 25-03-2025

Het maximale totale bloedvolume dat tijdens het hele onderzoek wordt afgenomen, is afhankelijk van het moment waarop de patiënt in het onderzoek wordt opgenomen en is dus niet voor alle deelnemers hetzelfde. Het totale bloedvolume (inclusief serum-...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52661

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Effectiviteit en veiligheid studie van selexipag bij patiënten met SAPH

Aandoening

- Longvaataandoeningen

Synoniemen aandoening

Hoge bloeddruk in de longvaten ten gevolge van sarcoidose, Pulmonale hypertensie in verband gebracht met sarcoidosis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: Actelion Pharmaceuticals Ltd (in Nederland vertegenwoordigd door Janssen-Cilag B.V.)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Interventionele klinische studie, Prostacycline receptor agonist, Pulmonale hypertensie, Pulmonale hypertensie in verband gebracht met sarcoidose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Pulmonale vasculaire weerstand (PVR, Pulmonary Vascular Resistance) bij onderzoeksgeneesmiddel tot aan week 26 en dit 2 tot 5 uur na de dosis. De PVR wordt gemeten aan de hand van katheterisatie van de rechterharthelft (RHC) en uitgedrukt als een percentage van de baselinewaarde.

Secundaire uitkomstmaten

Geen secundaire uitkomstmaten, de rest van de uitkomstmaten zijn exploratief.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pulmonale hypertensie (PH) is een pathofysiologische aandoening waar meerdere klinische aandoeningen bij betrokken kunnen zijn en die verscheidene cardiovasculaire en respiratoire ziekten kan compliceren. Sarcoidose is een multisystemische aandoening die wordt gekenmerkt door chronische granulomen die aanwezig zijn in meerdere weefsels, met name in de longen en het lymfestelsel. Ernstige, niet-behandelde pulmonale hypertensie (PH) gaat gepaard met een slechte prognose en wordt in verband gebracht met een hogere mortaliteit bij deelnemers met interstitiële longziekten en sarcoidose. Hoewel er geen goedgekeurde behandeling is voor SAPH, worden PH-specifieke behandelingen vaak gebruikt. Selexipag is een selectieve, oraal beschikbare en langwerkende

niet-prostanoïde agonist van de (IP-)prostacyclinereceptor voor de behandeling van patiënten met PAH. De rationale voor dit onderzoek is gebaseerd op de on vervulde medische behoefte aan nieuwe therapeutische opties voor deelnemers met SAPH en wordt ondersteund door de gevestigde werkzaamheid en veiligheid van selexipag voor de PAH-indicatie, het gedeelde pathomechanisme van SAPH en PAH, en de beschikbare gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van PH-specifieke therapieën voor SAPH. Het onderzoek bestaat uit een screeningsperiode, een hoofdobservatieperiode, een dubbelblinde verlengingsperiode en een follow-upperiode voor de veiligheid. De duur van de individuele deelname aan het onderzoek zal verschillend zijn voor elke afzonderlijke deelnemer (tussen ongeveer 15 maanden en maximaal 3,5 jaar) en zal afhangen van de tijd van de individuele datum van de start van het onderzoek en de totale wervingstijd van elke deelnemer. De werkzaamheidsbeoordelingen omvatten katheterisatie van de rechterharthelft (RHC, Right Heart Catheterization), beoordeling van de lichamelijke bewegingscapaciteit, dyspneu, longfunctietests enz. De veiligheid en verdraagbaarheid worden tijdens het hele onderzoek geëvalueerd. Deze evaluaties omvatten beoordelingen van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen en van bijwerkingen, klinische laboratoriumonderzoeken, 12-afleidingen-ecg's, vitale functies, lichamelijke onderzoeken en zwangerschapstesten.

Doel van het onderzoek

Het maximale totale bloedvolume dat tijdens het hele onderzoek wordt afgenomen, is afhankelijk van het moment waarop de patiënt in het onderzoek wordt opgenomen en is dus niet voor alle deelnemers hetzelfde. Het totale bloedvolume (inclusief serum-bèta-hCG-zwangerschapstest en arterieel bloedgas) dat bij elk bezoek wordt afgenomen vanaf de screening tot week 39 (bezoek 6) en vanaf week 65 (bezoek 7) tot het einde van de behandeling, bedraagt respectievelijk ongeveer 23 ml en 11 ml. Tijdens de RHC wordt mogelijk nog 1 tot 3 ml extra bloed afgenomen om de CO te meten overeenkomstig de methode van Fick.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek bestaat uit een screeningsperiode, een hoofdobservatieperiode, een dubbelblinde verlengingsperiode en een follow-upperiode voor de veiligheid. De duur van de individuele deelname aan het onderzoek zal verschillend zijn voor elke afzonderlijke deelnemer (tussen ongeveer 15 maanden en maximaal 3,5 jaar) en zal afhangen van de tijd van de individuele datum van de start van het onderzoek en de totale wervingstijd van elke deelnemer. De werkzaamheidsbeoordelingen omvatten katheterisatie van de rechterharthelft (RHC, Right Heart Catheterization), beoordeling van de lichamelijke bewegingscapaciteit, dyspneu, longfunctietests enz. De veiligheid en verdraagbaarheid worden tijdens het hele onderzoek geëvalueerd. Deze evaluaties omvatten beoordelingen van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen en van bijwerkingen, klinische laboratoriumonderzoeken, 12-afleidingen-ecg's, vitale functies, lichamelijke onderzoeken en zwangerschapstesten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Selexipag 200 microgram (μg): orale tabletten met 200 μg selexipag. Afhankelijk van de iMTD ontvangen de deelnemers 1 (200 μg) tot 8 (1600 μg) tabletten per toediening. Het onderzoeksgeneesmiddel wordt opgetriteerd, zodat elke deelnemer zijn of haar individuele maximaal verdraagbare dosis (iMTD, Individual Maximum Tolerated Dose) kan bereiken binnen een bereik van 200 μg tot 1600 μg (d.w.z. 1 tot 8 tabletten) bid/qd. De doseringsfrequentie zal tweemaal daags (bid) zijn, behalve voor deelnemers met matige hepatische beperking (Child-Pugh B) of voor deelnemers die gelijktijdig (een) matige CYP2C8-remmer(s) nemen; zij krijgen het onderzoeksgeneesmiddel eenmaal daags (qd). De dosis wordt met wekelijkse intervallen tijdens geplande telefonische opvolgingsgesprekken door de onderzoeker/vertegenwoordiger in stappen van 200 μg bid/qd opgetriteerd totdat de iMTD wordt bereikt. Als het toedieningsschema niet goed wordt verdragen of als symptomen niet goed onder controle kunnen worden gehouden met symptoombehandeling, kan de duur van de titratiestap worden verlengd naar 2 weken. Indien nodig kan de dosis worden verlaagd met 200 μg bid/qd. Placebo: orale tabletten zonder actieve stoffen. De deelnemers kunnen 1 tot 8 tabletten per toediening ontvangen. De comparator wordt op een vergelijkbare manier toegediend als het onderzoeksgeneesmiddel.

Inschatting van belasting en risico

Ernstige, niet-behandelde pulmonale hypertensie (PH) gaat gepaard met een slechte prognose en wordt in verband gebracht met een hogere mortaliteit bij deelnemers met interstitiële longziekten en sarcoïdose. Hoewel er geen goedgekeurde behandeling is voor SAPH, worden PH-specifieke behandelingen vaak gebruikt. Selexipag is een selectieve, oraal beschikbare en langwerkende niet-prostanoïde agonist van de (IP-)prostacyclinerceptor voor de behandeling van patiënten met PAH. De rationale voor dit onderzoek is gebaseerd op de on vervulde medische behoefte aan nieuwe therapeutische opties voor deelnemers met SAPH en wordt ondersteund door de gevestigde werkzaamheid en veiligheid van selexipag voor de PAH-indicatie, het gedeelde pathomechanisme van SAPH en PAH, en de beschikbare gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van PH-specifieke therapieën voor SAPH.

Gedurende de studie kunnen nevenwerkingen van standaard zorg, nevenwerkingen van selexipag, nevenwerkingen van de testen en onbekende risico's zich voordoen. De veiligheid en verdraagbaarheid van selexipag worden gedurende het onderzoek continu geëvalueerd, vanaf ondertekening van de geïnformeerde toestemming tot de laatste onderzoeksgerelateerde activiteiten (einde van het onderzoek/vervroegd intrekken).

De dosis selexipag wordt met wekelijkse intervallen in stappen van 200 μg tweemaaldaags/eenmaaldaags opgetriteerd totdat de maximaal verdragen dosis wordt bereikt. Als het toedieningsschema niet goed wordt verdragen of als symptomen niet goed onder controle kunnen worden gehouden met symptoombehandeling kan de duur van de titratiestap worden verlengd naar 2

weken. De dosis kan, indien nodig, worden verlaagd met 200 µg tweemaaldaags/eenmaaldaags. De beslissing om de dosis niet verder op te titreren, wordt gebaseerd op het medisch oordeel van de onderzoeker over het optreden en de ernst van typische farmacologische effecten van IP-receptorantagonisten en de individuele verdraagbaarheid van de deelnemer.

Er wordt een IDMC aangesteld om toezicht te houden op de veiligheid van de patiënten en om de ongeblindeerde gegevens regelmatig te evalueren, om zo de voortdurende veiligheid te waarborgen van de patiënten die deelnemen aan dit onderzoek en te evalueren of aan de doelstellingen m.b.t. werkzaamheid en veiligheid wordt voldaan. De IDMC evalueert de gegevens en doet aanbevelingen aan de opdrachtgeverscommissie, die verantwoordelijk is voor het vaststellen van geschikte acties, gebaseerd op de aanbevelingen van de IDMC.

Klinisch relevante veranderingen die optreden tijdens het onderzoek moeten worden opgenomen in de het onderdeel bijwerkingen (AE) van het eCRF. Klinisch significante afwijkingen die blijven bestaan bij het einde van het onderzoek of bij vroegtijdig staken van deelname wordt door de onderzoeker gecontroleerd, tot ze zijn opgelost of een klinisch stabiel eindpunt is bereikt. Veiligheidsbeoordelingen worden gebaseerd op medische controle van AE-meldingen en de resultaten van metingen van vitale functies, ECG's, lichamelijke onderzoeken, klinisch-laboratoriumtests en andere veiligheidsbeoordelingen.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Graaf Engelbertlaan 75
Breda 4837 DS
NL

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Graaf Engelbertlaan 75
Breda 4837 DS
NL

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)

- Man of vrouw.
- 18 t/m 75 jaar.
- Bevestigde diagnose van sarcoïdose overeenkomstig de ATS-criteria.
- Precapillaire PH die in verband wordt gebracht met sarcoïdose, bevestigd door middel van een RHC (in rust) binnen 90 dagen voorafgaand aan de randomisatie.
- Ernst van de PH overeenkomstig de gewijzigde FC II-IV-criteria van de WHO bij de screening en de randomisatie; deelnemers in WH FC IV moeten een stabiele aandoening hebben en moeten een 6MLT kunnen uitvoeren.
- Geen PH-specifieke behandeling ontvangen of een PH-specifieke orale monotherapie ontvangen (d.w.z. riociguat, PDE5i of ERA). Als de deelnemer een orale PH-specifieke monotherapie ontvangt, moet de behandeling stabiel zijn (d.w.z. geen introductie van nieuwe therapieën en veranderingen van de dosis) gedurende ten minste 90 dagen voorafgaand aan de RHC op basis waarvan de deelnemer al dan niet geschikt wordt bevonden en de randomisatie.
- Een stabiel regime voor de behandeling van sarcoïdose, d.w.z. geen nieuwe specifieke ontstekingsremmende behandeling voor sarcoïdose gedurende ten minste 90 dagen en (een) stabiele dosis(sen) gedurende ten minste 30 dagen voorafgaand aan zowel de RHC op basis waarvan de deelnemer al dan niet geschikt wordt bevonden en de randomisatie.
- 6MLT tussen 50 en 450 m, zowel bij de screening als bij de randomisatie.
- Geforceerde vitale capaciteit (FVC, Forced Vital Capacity) > 50% van de verwachting bij de screening.
- FEV1/FVC $\geq$ 60%, of als de FEV1/FVC < 60% is, moet de FEV1 $\geq$ 60% van de verwachting bij de screening zijn.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten bij de screening en de randomisatie een negatieve zwangerschapstest hebben, moeten ermee akkoord gaan maandelijks een zwangerschapstest op urine uit te voeren en een aanvaardbare anticonceptiemethode te gebruiken zolang ze de onderzoeksbehandeling ontvangen

en gedurende 30 dagen na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel.

- Een vrouw die orale anticonceptiva gebruikt, moet deze methode al minstens 1 maand voorafgaand aan de randomisatie gebruiken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- PH ten gevolge van linkerhartziekte (PAWP [Pulmonary Arterial Wedge Pressure] > 15 mmHg).
- Voorgeschiedenis van linkerhartfalen (LHF) zoals vastgesteld door de onderzoeker, waaronder cardiomyopathieën en cardiale sarcoïdose, met een LVEF (Left Ventricular Ejection Fraction) < 40%.
- Behandeling met prostacycline, prostacycline-analogen of IP-receptoragonisten (d.w.z. selexipag) binnen 90 dagen voorafgaand aan de randomisatie en/of voorafgaand aan de RHC op basis waarvan de deelnemer al dan niet geschikt wordt bevonden. Een uitzondering is wanneer deze middelen worden toegediend bij vasodilatatie testen tijdens de RHC.
- SBP < 90 mmHg bij de screening of de randomisatie.
- Opgenomen in een lijst voor een longtransplantatie of van plan op een dergelijke lijst te worden opgenomen tot bezoek 6/week 39.
- Verandering van de dosis of opstarten van nieuwe diuretica en/of calciumkanaalblokkers binnen 1 week voorafgaand aan de RHC die de geschiktheid voor deelname aan het onderzoek bepaalt.
- Een experimentele behandeling hebben ontvangen of een invasief experimenteel medisch hulpmiddel hebben gebruikt in de 90 dagen voorafgaand aan de randomisatie.
- Elke conditie waardoor, naar mening van de onderzoeker, deelname niet in het belang van de deelnemer zou zijn (bijv. aantasting van het welbevinden) of die de in het protocol gespecificeerde beoordelingen zou kunnen belemmeren, beperken of vertekenen.
- Acute of chronische stoornissen die invloed kunnen hebben op het vermogen van de deelnemer om aan de onderzoeksvereisten te voldoen, zoals de uitvoering van de RHC, een betrouwbare en reproduceerbare 6MLT (bijv. het gebruik van hulpmiddelen zoals een wandelstok, looprek enz.) of longfunctietests.
- Alle andere criteria overeenkomstig de samenvatting van de productkenmerken van selexipag.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:

2

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	12-03-2021
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Uptravi
Generieke naam:	selexipag
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	16-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2022
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	EUCTR2018-004887-74-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03942211
CCMO	NL69964.056.19

Resultaten

Einddatum onderzoek:	29-04-2023
Datum resultaten gemeld:	16-04-2024

URL result

URL
Type
int
Naam

M2.2 Samenvatting voor de leek

URL

Internal documents

File