

Samenvatting van de resultaten van een klinisch onderzoek

Een onderzoek naar de effecten van een combinatie van 3 behandelingen vergeleken met 2 behandelingen bij deelnemers met nieuw gediagnosticeerde pulmonale arteriële hypertensie (PAH)

Hartelijk dank!

De opdrachtgever (Actelion Pharmaceuticals Ltd, onderdeel van de Janssen farmaceutische bedrijvengroep van Johnson & Johnson) wil iedereen bedanken die heeft deelgenomen aan dit klinisch onderzoek naar een behandeling met een combinatie van macitentan, tadalafil en selexipag.

U hebt onze onderzoekers geholpen om meer inzicht te krijgen in de effecten van macitentan, tadalafil en selexipag wanneer deze samen werden gebruikt bij deelnemers met pulmonale arteriële hypertensie.

Deze samenvatting is geschreven voor de deelnemers aan dit onderzoek in een niet-technische taal die duidelijk en gemakkelijk te begrijpen is. Het is belangrijk om te weten dat deze samenvatting alleen de resultaten van één enkel onderzoek weergeeft en dat andere onderzoeken andere resultaten kunnen hebben. De reden hiervoor is dat onderzoekers en gezondheidsautoriteiten de resultaten van vele onderzoeken moeten bekijken om beter te begrijpen of een onderzoeksbehandeling een gezondheidsvoordeel oplevert en om de veiligheid van de onderzoeksbehandeling voor het beoogde gebruik ervan beter te begrijpen.

Het is van essentieel belang dat u geen beslissing neemt over de behandeling op basis van de resultaten van dit onderzoek. Praat altijd met een arts voordat u een behandeling verandert of stopt, of als u vragen heeft over de resultaten van dit onderzoek. Niets in deze samenvatting mag worden beschouwd als productinformatie of medisch advies en er mogen geen conclusies worden getrokken over producten, behandelingen of behandelopties op basis van deze samenvatting.

Het laatste deel van deze samenvatting bevat meer administratieve gegevens in verband met dit onderzoek.

Inhoudsopgave

Titelpagina	1
WAT WAS HET DOEL VAN DIT ONDERZOEK?	3
WAAR EN WANNEER WERD DIT ONDERZOEK UITGEVOERD?	4
WIE NAM DEEL AAN HET ONDERZOEK?	5
WAT GEBEURDE ER TIJDENS DIT ONDERZOEK?	6
WAT WAREN DE BELANGRIJKSTE RESULTATEN VAN DIT ONDERZOEK?	8
WAT WAREN DE ANDERE RESULTATEN VAN DIT ONDERZOEK?	9
WELKE MOGELIJKE BIJWERKINGEN WERDEN TIJDENS DIT ONDERZOEK WAARGENOMEN?	10
IN WELKE MATE WAS DIT ONDERZOEK NUTTIG?	18
WAAR KAN IK MEER INFORMATIE OVER DIT ONDERZOEK VINDEN?	19

WAT WAS HET DOEL VAN DIT ONDERZOEK?

Pulmonale arteriële hypertensie (PAH) is een aandoening van de bloedvaten in de longen. PAH ontstaat wanneer de bloeddruk in de longslagaders (de bloedvaten die het bloed vanaf de rechterkant van het hart naar de longen voeren om zuurstof op te nemen) hoger wordt dan normaal.

De longslagaders vertakken zich in steeds kleinere vaten in de longen. De ziekte ontstaat wanneer deze kleine bloedvaten die de longen van bloed voorzien, zich beginnen te vernauwen. Na verloop van tijd worden de bloedvaten stijver en dikker, en sommige kunnen volledig verstopt raken. Door deze minder soepele bloedvaten kan het bloed moeilijker bij de longen komen, en moet het hart harder pompen. De extra belasting van het harder pompen zorgt ervoor dat het hart na verloop van tijd groter wordt en slechter gaat werken. Naarmate deze ziekte voortschrijdt, neemt de functie van het hart af en kan er steeds minder bloed vanuit het hart via de longen naar het lichaam stromen, en beginnen er meer symptomen op te treden. PAH verergert in de loop van de tijd en kan niet worden genezen, hoewel sommige medicijnen de progressie (verergering van PAH) kunnen vertragen.

Sommige mensen met PAH worden behandeld met bijvoorbeeld macitentan, tadalafil of selexipag. Voor dit onderzoek waren macitentan, tadalafil en selexipag onderzoeksbehandelingen.

Onderzoeksbehandelingen zijn behandelingen die worden bestudeerd in het kader van een onderzoek. In dit onderzoek werd de combinatie van macitentan, tadalafil en selexipag (drievoudige behandeling genoemd) vergeleken met de combinatie van macitentan en tadalafil (tweevoudige behandeling genoemd). Het onderzoek omvatte deelnemers bij wie onlangs PAH is vastgesteld en die deze behandelingen niet hadden gekregen.

Onderzoekers moeten vóór de aanvang van het onderzoek beslissen welke vragen zij willen beantwoorden en hoe zij die zullen beantwoorden, zodat zij de effecten van de onderzoeksbehandeling nauwkeurig kunnen bepalen. Binnen één enkel onderzoek willen onderzoekers normaal gesproken verschillende vragen beantwoorden. In dit onderzoek was er één hoofdvraag:

- Wat was na 26 weken behandeling de verandering in pulmonale vaatweerstand bij deelnemers die de drievoudige behandeling kregen, vergeleken met deelnemers die de tweevoudige behandeling kregen?

De pulmonale vaatweerstand is de weerstand tegen de bloedstroom. Het geeft aan in welke mate de kleine bloedvaten die de longen van bloed voorzien, stijver en dikker zijn geworden. Deze vaatweerstand moet door het hart worden overwonnen om bloed door de longen te laten stromen. Het meet hoe hard het hart moet pompen om bloed in de longen te krijgen. Hoe lager de pulmonale vaatweerstand is, hoe gemakkelijker het voor het hart is om het bloed in, door en uit de longen te pompen. Patiënten met PAH hebben een hoge pulmonale vaatweerstand en er worden medicijnen gegeven om de pulmonale vaatweerstand te verlagen en verergering van PAH tegen te gaan.

Bijkomende vragen die de onderzoekers in dit onderzoek wilden beantwoorden, waren:

- Welk effect had de drievoudige behandeling op het hart na 26 weken behandeling, vergeleken met de tweevoudige behandeling?
- Welk effect had de drievoudige behandeling op de progressie (verslechtering van PAH), vergeleken met de tweevoudige behandeling?
- Welk effect had de drievoudige behandeling op het inspanningsvermogen van de deelnemers, vergeleken met de tweevoudige behandeling?

Daarnaast waren de onderzoekers op zoek naar informatie die zou kunnen helpen om de veiligheid van de drievoudige behandeling bij patiënten met PAH beter te begrijpen. Onderzoekers moeten de resultaten van vele onderzoeken in overweging nemen om de veiligheid van om het even welke onderzoeksbehandeling beter te begrijpen.

WAAR EN WANNEER WERD DIT ONDERZOEK UITGEVOERD?

Aan dit onderzoek namen 247 personen uit 15 landen deel.



AUSTRALIË

Australië: 4

NOORD-AMERIKA

Canada: 25

Verenigde Staten: 114

EUROPA

Oostenrijk: 14

België: 7

Denemarken: 5

Frankrijk: 9

Duitsland: 36

Groot-Brittannië: 5

Italië: 11

Ierland: 1

Nederland: 4

Spanje: 3

Zweden: 7

Zwitserland: 2

Dit onderzoek is in april 2016 gestart en is in mei 2020 gestopt, dus het gehele onderzoek heeft ongeveer 4 jaar geduurd. Het onderzoek kon voor iedere deelnemer 1 tot 4 jaar duren.

De onderzoekers hebben het onderzoek afgerond zoals gepland. Na afloop van het onderzoek heeft de opdrachtgever de gegevens nagekeken en van de resultaten een rapport gemaakt. Dit is een samenvatting van de belangrijkste resultaten uit dat rapport.

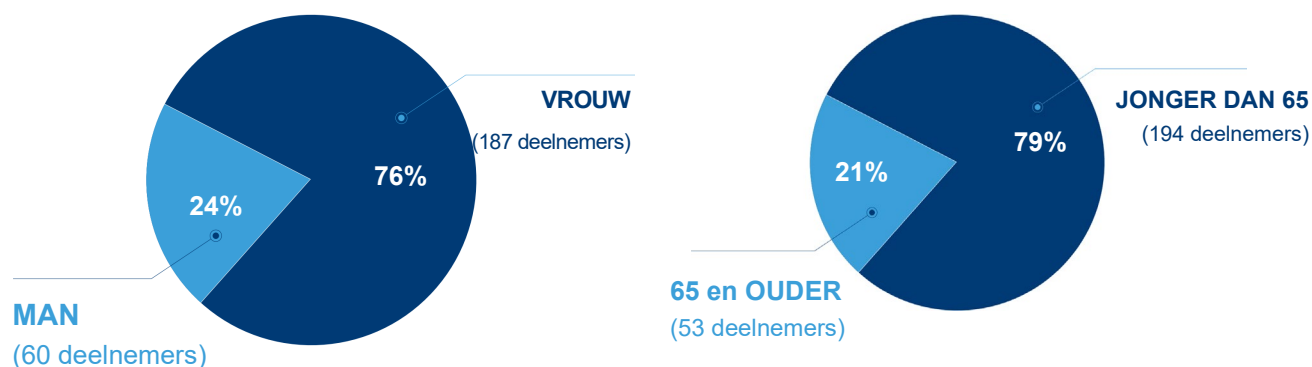
WIE NAM DEEL AAN HET ONDERZOEK?

De onderzoekers nodigden patiënten met PAH uit om deel te nemen aan het klinische onderzoek. Alle deelnemers:

- Moesten recentelijk de diagnose PAH hebben gekregen en de beperkingen van PAH hebben ervaren, zoals pijn op de borst, zich erg moe voelen en kortademig zijn.
- Moesten een ingreep ondergaan, genaamd rechterhartkatheterisatie. Hierbij wordt een dun, flexibel slangetje via een ader in het hart gebracht om de druk te meten. Om aan het onderzoek deel te nemen, moesten de deelnemers specifieke uitslagen hebben van de drukmetingen in het hart en de bloedvaten.
- Moesten minstens 50 meter kunnen lopen in 6 minuten.

- Mochten geen medicijnen voor PAH hebben genomen voordat ze aan dit onderzoek begonnen.
- Mochten geen andere belangrijke ziekten of problemen hebben aan het hart, de longen of de nieren.

In totaal bestond 76% van de deelnemers uit vrouwen en 24% van de deelnemers uit mannen. Alle deelnemers waren tussen 21 en 75 jaar.



WAT GEBEURDE ER TIJDENS DIT ONDERZOEK?

Dit was een fase 3b-onderzoek. Dit betekent dat het onderzoek werd uitgevoerd bij een vrij groot aantal deelnemers om meer te weten te komen over de werkzaamheid en de veiligheid van de onderzoeksbehandeling.

Voordat patiënten aan dit onderzoek konden deelnemen, controleerde een onderzoeksarts iedereen om er zeker van te zijn dat hij of zij voldeed aan de vereisten voor deelname aan het onderzoek.

Onderzoekers gebruikten een computerprogramma om de deelnemers op een willekeurige manier in 2 verschillende behandelingsgroepen in te delen. Dit proces noemen we randomisatie. Dit betekent dat iedereen een gelijke kans had om in een behandelingsgroep te worden ingedeeld. Dit proces is vergelijkbaar met het opgooien van een munt. In totaal werden 247 deelnemers gerandomiseerd en 246 deelnemers kregen ten minste één dosis van de onderzoeksbehandelingen.

Alle deelnemers kregen macitentan en tadalafil. Bovendien kregen de deelnemers in de groep met de drievoudige behandeling ook selexipag. De deelnemers in de groep met de tweevoudige behandeling kregen een placebo voor selexipag. Een placebo ziet er hetzelfde uit als de onderzoeksbehandeling en wordt op dezelfde manier toegediend, maar bevat geen medicijn. Door een placebo te gebruiken, kunnen onderzoekers beter begrijpen of de effecten die zij hebben gezien bij deelnemers die selexipag kregen, echt door de behandeling werden veroorzaakt en niet door andere factoren.

Dit onderzoek was 'dubbelblind'. Dit betekent dat de deelnemers, de onderzoeksartsen, de onderzoeksverpleegkundigen en de onderzoekers tot het einde van het onderzoek niet wisten wie de drievoudige behandeling kreeg en wie de tweevoudige. Het doel hiervan was om zeker te weten dat de resultaten van het onderzoek niet werden beïnvloed door deze kennis.

Alle onderzoeksbehandelingen en de placebo werden via de mond ingenomen in de vorm van tabletten.

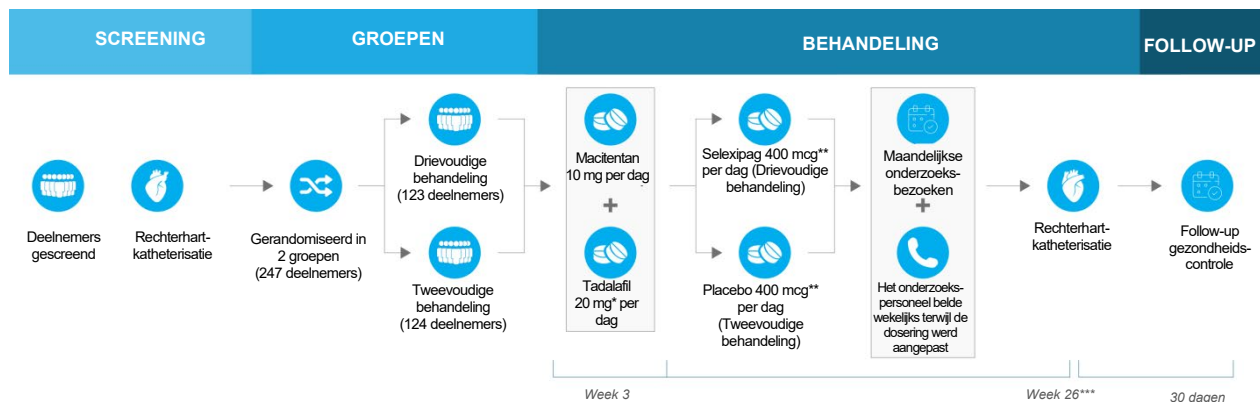
Gedurende de eerste 2 weken van dit onderzoek kregen alle deelnemers macitentan en tadalafil. Alle deelnemers aan dit onderzoek begonnen met een dosis van 10 mg macitentan en 20 mg tadalafil, eenmaal daags ingenomen. Na een week kon de dosis tadalafil worden verhoogd tot eenmaal daags 40 mg, mits de deelnemer dit kon verdragen zonder medische problemen te ervaren. De onderstaande afbeelding toont de doses die de deelnemers kregen.

Na 2 weken werd de behandeling met selexipag of placebo gestart. Selexipag of placebo werd tweemaal per dag ingenomen, eenmaal 's morgens en eenmaal 's avonds. In het begin namen de deelnemers tweemaal per dag 1 tablet (gelijk aan 400 microgram per dag). Deze dosis kon ongeveer elke week worden verhoogd met 1 extra tablet 's morgens en 1 extra tablet 's avonds, indien de onderzoeksarts hiertoe opdracht gaf. De maximale dosis selexipag die de deelnemers in dit onderzoek konden krijgen was tweemaal per dag 8 tabletten (gelijk aan 3200 microgram per dag).

De onderzoeksartsen voerden tijdens het onderzoek een aantal tests uit om meer te weten te komen over de onderzoeksbehandelingen en de gezondheid van de deelnemers. Deze tests omvatten lichamelijk onderzoek, bloedonderzoek, metingen van de druk in het hart en de longen, en inspanningstests.

Bij de start van het onderzoek werden de deelnemers wekelijks gebeld door de onderzoeksmedewerkers terwijl de dosering werd verhoogd, en ze werden geacht maandelijks op controle te komen in het onderzoekscentrum. Na 26 weken onderzoeksbehandeling ondergingen de deelnemers een rechterhartkatheterisatie om de druk in het hart en de longen te meten en om te zien of de onderzoeksbehandeling hielp bij PAH. Het is mogelijk dat de deelnemers na 26 weken nog steeds een onderzoeksbehandeling kregen, aangezien alle deelnemers geacht werden aan het onderzoek deel te nemen tot na de laatste deelnemer 26 weken onderzoeksbehandeling had gekregen.

Een follow-up gezondheidscontrole werd ongeveer 30 dagen na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling uitgevoerd.



* Na een week werd de dosis van Tadalafil verhoogd tot eenmaal daags 40 mg
 ** De dosis kon elke week worden verhoogd, indien dit wordt verzocht (tot een maximale dosis van 3200 microgram)
 *** Deelnemers bleven in het onderzoek tot nadat de laatste deelnemer 26 weken van de onderzoeksbehandeling had voltooid

WAT WAREN DE BELANGRIJKSTE RESULTATEN VAN DIT ONDERZOEK?

Dit is een samenvatting van de belangrijkste resultaten van dit onderzoek voor de volledige groep deelnemers. Deze samenvatting bevat geen afzonderlijke resultaten voor individuele deelnemers. De resultaten van een individu kunnen verschillen van die van de volledige groep deelnemers. Op de websites die aan het einde van deze samenvatting worden genoemd, staat een volledige lijst met de vragen die de onderzoekers wilden beantwoorden en een gedetailleerd overzicht van de resultaten.

Wat was na 26 weken behandeling de verandering in pulmonale vaatweerstand bij deelnemers die de drievoudige behandeling kregen, vergeleken met deelnemers die de tweevoudige behandeling kregen?

Na inname van de onderzoeksbehandelingen gedurende 26 weken ondergingen de deelnemers een rechterhartkatheterisatie om de pulmonale vaatweerstand te meten. Hiermee werd gemeten hoe hard het hart moest pompen om bloed in de longen te krijgen. Verlaging van de pulmonale vaatweerstand betekent dat het voor het hart gemakkelijker wordt om bloed door de longen te pompen. De onderzoekers vergeleken deze meting van de pulmonale vaatweerstand met de meting die werd verricht voordat het onderzoek begon (baselinewaarde). Om te zien hoeveel de pulmonale vaatweerstand was veranderd, deelden zij de meting van 26 weken door de baselinewaarde om een verhouding te verkrijgen. Een verhouding kleiner dan 1,0 betekent dat de pulmonale vasculaire weerstand is afgenomen.

Gemiddeld was de verhouding tussen de pulmonale vaatweerstand in week 26 en de baselinewaarde:

- 0,46 in de groep met de drievoudige behandeling, wat overeenkomt met een daling van 54% ten opzichte van de baselinewaarde

- 0,48 in de groep met de tweevoudige behandeling, wat overeenkomt met een daling van 52% ten opzichte van de baselinewaarde

De pulmonale vaatweerstand daalde na 26 weken behandeling zowel in de groep met de drievoudige behandeling als in de groep met de tweevoudige behandeling. Echter, op basis van deze resultaten is het niet mogelijk te zeggen of er een significant verschil was tussen de groepen. Uit dit onderzoek bleek niet dat de ene behandelcombinatie anders was dan de andere wat betreft de verlaging van de pulmonale vaatweerstand.

WAT WAREN DE ANDERE RESULTATEN VAN DIT ONDERZOEK?

Welk effect had de drievoudige behandeling op het hart na 26 weken behandeling, vergeleken met de tweevoudige behandeling?

Tijdens de rechterhartkatheterisatie in week 26 bestudeerden onderzoekers andere metingen van de hartfunctie. Ook voerden ze bloedonderzoek uit om de hartfunctie te evalueren. Net als bij de pulmonale vaatweerstand vertoonden de tests in beide behandelingsgroepen veranderingen ten opzichte van de baselinewaarde. Deze tests toonden geen verschillen aan tussen de behandelingsgroepen. In beide groepen werden vergelijkbare veranderingen waargenomen. Meer details over de resultaten van deze tests zijn te vinden op de websites aan het eind van deze samenvatting.

Welk effect had de drievoudige behandeling op de progressie (verslechtering van PAH), vergeleken met de tweevoudige behandeling?

De laatste deelnemer die aan het onderzoek begon, werd ongeveer 1 jaar gevolgd, maar alle andere deelnemers werden langer gevolgd (tot 4 jaar) omdat zij eerder aan het onderzoek waren begonnen. Hierdoor konden de onderzoekers meer te weten komen over de algehele ziekteprogressie (verergering van de PAH) van de deelnemers, welke alleen na een langere periode kan worden beoordeeld. De onderzoekers keken naar het aantal deelnemers bij wie de PAH verergerde tijdens de behandeling. Hieronder vielen deelnemers die in het ziekenhuis moesten worden opgenomen of bepaalde behandelingen moesten ondergaan wegens verergering van PAH, of deelnemers van wie het inspanningsvermogen aanzienlijk verslechterde, of deelnemers die overleden. In dit onderzoek was het risico van verergering van PAH 41% lager bij deelnemers die de drievoudige behandeling kregen, vergeleken met deelnemers die de tweevoudige behandeling kregen. De onderzoekers konden echter niet zeggen of dit te wijten was aan verschillende effecten van de onderzoeksbehandelingen of aan toeval. Verder onderzoek zou nodig zijn om dit te bevestigen.

Welk effect had de drievoudige behandeling op het inspanningsvermogen van de deelnemers, vergeleken met de tweevoudige behandeling?

De onderzoekers onderzochten het inspanningsvermogen van de deelnemers door de afstand te meten die zij in 6 minuten konden wandelen. Gemiddeld konden deelnemers die de drievoudige behandeling kregen 345 meter lopen aan het begin van het onderzoek, en konden deelnemers met de tweevoudige behandeling 347 meter lopen aan het begin van het onderzoek. In week 26 was de loopafstand in beide behandelingsgroepen toegenomen ten opzichte van het begin van het onderzoek. De gemiddelde toename in loopafstand was 55 meter in de groep met de drievoudige behandeling en 56 meter in de groep met de tweevoudige behandeling.

De onderzoekers vroegen de deelnemers naar de ernst van hun PAH-symptomen en hoe dit hun dagelijkse activiteiten beïnvloedde. Er was geen verslechtering van het effect op de dagelijkse activiteiten tot week 26 bij 99% en 98% van de deelnemers in de groepen met de drievoudige behandeling en met de tweevoudige behandeling.

Bij geen van deze beoordelingen werd een significant verschil tussen de behandelingsgroepen vastgesteld.

Onderzoekers moeten de resultaten van vele onderzoeken in overweging nemen om eender welke onderzoeksbehandeling beter te begrijpen, en er zijn verdere onderzoeken nodig om deze resultaten te bevestigen.

WELKE MOGELIJKE BIJWERKINGEN WERDEN TIJDENS DIT ONDERZOEK WAARGENOMEN?

Deze samenvatting geeft alleen de resultaten weer van één onderzoek. Onderzoekers moeten de resultaten van veel onderzoeken in overweging nemen om beter te begrijpen of medische problemen verband kunnen houden met de onderzoeksbehandeling.

In deze samenvatting wordt de term 'mogelijke bijwerkingen' gebruikt voor medische problemen (zoals hoofdpijn) die tijdens het onderzoek optraden en waarvan de onderzoeksarts dacht dat deze mogelijk verband hielden met de onderzoeksbehandeling. Dit oordeel was gebaseerd op wat reeds bekend is over de verschillende onderzoeksbehandelingen. Dit deel is een samenvatting van deze mogelijke bijwerkingen. De aan het einde van deze samenvatting genoemde websites bevatten ook meer informatie over de medische problemen en mogelijke bijwerkingen die tijdens dit onderzoek zijn opgetreden.

Hoeveel deelnemers hadden last van ernstige mogelijke bijwerkingen?

Ernstige mogelijke bijwerkingen zijn bijwerkingen die medisch belangrijk zijn, bijvoorbeeld bijwerkingen die levensbedreigend zijn of overlijden veroorzaken, blijvende problemen veroorzaken of opname in het ziekenhuis nodig maken.

11 van de 119 deelnemers (9%) in de groep met de drievoudige behandeling en 8 van de 127 deelnemers (6%) in de groep met de tweevoudige behandeling hadden ten minste 1 ernstige mogelijke bijwerking tijdens het onderzoek. In onderstaande tabel staan deze ernstige mogelijke bijwerkingen vermeld. Sommige deelnemers aan dit onderzoek hadden meer dan 1 ernstige mogelijke bijwerking. Sommige van de ernstige mogelijke bijwerkingen werden door de onderzoeksarts in verband gebracht met meer dan 1 van de onderzoeksbehandelingen.

Ernstige mogelijke bijwerkingen						
Ernstige mogelijke bijwerking	Gerelateerd aan Macitentan: Drievoudige behandeling (van 119 deelnemers)	Gerelateerd aan Macitentan: Tweevoudige behandeling (van 127 deelnemers)	Gerelateerd aan Selexipag: Drievoudige behandeling (van 119 deelnemers)	Gerelateerd aan Placebo: Tweevoudige behandeling (van 120 deelnemers)	Gerelateerd aan Tadalafil: Drievoudige behandeling (van 119 deelnemers)	Gerelateerd aan Tadalafil: Tweevoudige behandeling (van 127 deelnemers)
Misselijkheid	2% (2)	0% (0)	1% (1)	1% (1)	1% (1)	0% (0)
Verhoogde ALAT-leverwaarden * (alanine-aminotransferase verhoogd)	1% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
Verhoogde ASAT-leverwaarden** (aspartaat-aminotransferase verhoogd)	1% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)

Ernstige mogelijke bijwerkingen

Ernstige mogelijke bijwerking	Gerelateerd aan Macitentan: Drievoudige behandeling (van 119 deelnemers)	Gerelateerd aan Macitentan: Tweevoudige behandeling (van 127 deelnemers)	Gerelateerd aan Selexipag: Drievoudige behandeling (van 119 deelnemers)	Gerelateerd aan Placebo: Tweevoudige behandeling (van 120 deelnemers)	Gerelateerd aan Tadalafil: Drievoudige behandeling (van 119 deelnemers)	Gerelateerd aan Tadalafil: Tweevoudige behandeling (van 127 deelnemers)
Ontstoken lever veroorzaakt door een probleem met het immuunsysteem (auto- immuunhepatitis)	1% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
Te veel pompen van bloed door het hart, wat leidt tot kortademigheid, vermoeidheid, zwellings van benen en buik door vochtophoping, aanhoudende hoest (hartfalen met hoog hartminuut- volume)	1% (1)	0% (0)	1% (1)	0% (0)	1% (1)	0% (0)
Leverproblemen (levercirrose)	1% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
Leverproblemen (leverdisfunctie)	1% (1)	0% (0)	1% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
Abnormale uitslagen van bloedonderzoek van de lever (verhoogde leverfunctietest)	1% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	1% (1)	0% (0)

Ernstige mogelijke bijwerkingen

Ernstige mogelijke bijwerking	Gerelateerd aan Macitentan: Drievoudige behandeling (van 119 deelnemers)	Gerelateerd aan Macitentan: Tweevoudige behandeling (van 127 deelnemers)	Gerelateerd aan Selexipag: Drievoudige behandeling (van 119 deelnemers)	Gerelateerd aan Placebo: Tweevoudige behandeling (van 120 deelnemers)	Gerelateerd aan Tadalafil: Drievoudige behandeling (van 119 deelnemers)	Gerelateerd aan Tadalafil: Tweevoudige behandeling (van 127 deelnemers)
Braken	1% (1)	0% (0)	0% (0)	1% (1)	0% (0)	0% (0)
Abnormaal verhoogde concentratie van leverenzymen in het bloed (leverenzym verhoogd)	0% (0)	1% (1)	1% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
Gezwellen handen, enkels of voeten (perifeer oedeem)	0% (0)	1% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
Verstopte bloedvaten, welke een verhoogde bloeddruk veroorzaken in de bloedvaten van het hart naar de longen (pulmonale veno- occlusieve ziekte)	0% (0)	1% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	1% (1)
Buikpijn	0% (0)	0% (0)	1% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
Plotseling niet meer kunnen ademen (acute ademhalingsin- sufficiëntie)	0% (0)	0% (0)	1% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)

Ernstige mogelijke bijwerkingen

Ernstige mogelijke bijwerking	Gerelateerd aan Macitentan: Drievoudige behandeling (van 119 deelnemers)	Gerelateerd aan Macitentan: Tweevoudige behandeling (van 127 deelnemers)	Gerelateerd aan Selexipag: Drievoudige behandeling (van 119 deelnemers)	Gerelateerd aan Placebo: Tweevoudige behandeling (van 120 deelnemers)	Gerelateerd aan Tadalafil: Drievoudige behandeling (van 119 deelnemers)	Gerelateerd aan Tadalafil: Tweevoudige behandeling (van 127 deelnemers)
Leverfalen (leverinsufficiëntie)	0% (0)	0% (0)	1% (1)	0% (0)	1% (1)	0% (0)
Laag aantal rode bloedcellen (bloedarmoede door ijzertekort)	0% (0)	0% (0)	1% (1)	0% (0)	1% (1)	0% (0)
Linkszijdig hartfalen (linkerventrikelin- sufficiëntie)	0% (0)	0% (0)	1% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
Niet meer kunnen ademen (ademhalingsin- sufficiëntie)	0% (0)	0% (0)	1% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
Rechtszijdig hartfalen (rechterventrikel- insufficiëntie)	0% (0)	0% (0)	1% (1)	0% (0)	1% (1)	0% (0)
Chirurgie aan de penis (penisoperatie)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	1% (1)	0% (0)
Aanhoudende en pijnlijke erectie van de penis (priapisme)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	1% (1)	0% (0)
Bronchitis (longontsteking)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	1% (1)

Ernstige mogelijke bijwerkingen

Ernstige mogelijke bijwerking	Gerelateerd aan Macitentan: Drievoudige behandeling (van 119 deelnemers)	Gerelateerd aan Macitentan: Tweevoudige behandeling (van 127 deelnemers)	Gerelateerd aan Selexipag: Drievoudige behandeling (van 119 deelnemers)	Gerelateerd aan Placebo: Tweevoudige behandeling (van 120 deelnemers)	Gerelateerd aan Tadalafil: Drievoudige behandeling (van 119 deelnemers)	Gerelateerd aan Tadalafil: Tweevoudige behandeling (van 127 deelnemers)
Doofheid (neurosensori- sche doofheid)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	1% (1)
Lage bloeddruk (hypotensie)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	1% (1)
Tijdelijke verminderde werking van de nieren (prerenale insufficiëntie)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	1% (1)
Het hart is niet in staat voldoende bloed rond te pompen, waardoor u kortademig wordt en uw benen kunnen opzwellen (congestief hartfalen)	0% (0)	1% (1)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)

* Verhoogde concentratie van het enzym ALAT (alanine-aminotransferase) in het bloed, wat kan wijzen op een leverprobleem

*** Verhoogde concentratie van het enzym ASAT (aspartaat-aminotransferase) in het bloed, wat kan wijzen op een leverprobleem

17 deelnemers overleden tijdens het onderzoek, onder wie 4 deelnemers die de drievoudige behandeling kregen, 12 deelnemers die de tweevoudige behandeling kregen, en 1 deelnemer die gescreend werd, maar niet voldeed aan de voorwaarden om deel te nemen aan het onderzoek en een onderzoeksbehandeling te krijgen. Geen van deze sterfgevallen hield volgens de onderzoeksarts verband met een van de onderzoeksbehandelingen

Wat waren de meest voorkomende niet-ernstige mogelijke bijwerkingen?

In de onderstaande tabel staan de niet-ernstige mogelijke bijwerkingen die zich bij ten minste 5% van de deelnemers in een groep hebben voorgedaan.

Meest voorkomende niet-ernstige mogelijke bijwerkingen (minstens 5% van de deelnemers in een groep)						
Mogelijke bijwerking	Gerelateerd aan Macitentan: Drievoudige behandeling (van 119 deelnemers)	Gerelateerd aan Macitentan: Tweevoudige behandeling (van 127 deelnemers)	Gerelateerd aan Selexipag: Drievoudige behandeling (van 119 deelnemers)	Gerelateerd aan Placebo: Tweevoudige behandeling (van 120 deelnemers)	Gerelateerd aan Tadalafil: Drievoudige behandeling (van 119 deelnemers)	Gerelateerd aan Tadalafil: Tweevoudige behandeling (van 127 deelnemers)
Hoofdpijn	25% (30)	29% (37)	49% (58)	19% (23)	38% (45)	47% (59)
Gezwellen handen, enkels of voeten (perifeer oedeem)	14% (17)	17% (22)	4% (5)	1% (1)	10% (12)	9% (11)
Diarree	11% (13)	4% (5)	40% (48)	18% (22)	13% (15)	6% (8)
Misselijkheid	10% (12)	3% (4)	25% (30)	8% (9)	13% (16)	8% (10)
Verstopte neus	9% (11)	9% (12)	3% (4)	2% (2)	8% (9)	9% (11)
Indigestie (dyspepsie)	7% (8)	2% (2)	10% (12)	3% (3)	15% (18)	7% (9)
Flushing (blozen)	6% (7)	6% (8)	14% (17)	6% (7)	9% (11)	12% (15)
Braken	5% (6)	1% (1)	12% (14)	3% (3)	6% (7)	2% (2)

Meest voorkomende niet-ernstige mogelijke bijwerkingen (minstens 5% van de deelnemers in een groep)

Mogelijke bijwerking	Gerelateerd aan Macitentan: Drievoudige behandeling (van 119 deelnemers)	Gerelateerd aan Macitentan: Tweevoudige behandeling (van 127 deelnemers)	Gerelateerd aan Selexipag: Drievoudige behandeling (van 119 deelnemers)	Gerelateerd aan Placebo: Tweevoudige behandeling (van 120 deelnemers)	Gerelateerd aan Tadalafil: Drievoudige behandeling (van 119 deelnemers)	Gerelateerd aan Tadalafil: Tweevoudige behandeling (van 127 deelnemers)
Duizelig gevoel (duizeligheid)	4% (5)	3% (4)	2% (2)	0% (0)	4% (5)	6% (7)
Brandend maagzuur (gastro-oesofageale refluxziekte)	3% (4)	5% (6)	3% (4)	7% (8)	5% (6)	9% (12)
Spierpijn (myalgie)	3% (4)	3% (4)	11% (13)	3% (4)	8% (9)	7% (9)
Zich erg moe voelen (vermoeidheid)	3% (4)	2% (3)	6% (7)	2% (2)	3% (4)	3% (4)
Pijn	3% (4)	2% (2)	5% (6)	3% (3)	4% (5)	3% (4)
Rugpijn	3% (4)	2% (3)	3% (3)	3% (3)	4% (5)	8% (10)
Pijn in arm of been (pijn in ledematen)	3% (3)	2% (2)	15% (18)	5% (6)	5% (6)	7% (9)
Verminderde eetlust	3% (3)	0% (0)	5% (6)	1% (1)	2% (2)	0% (0)
Kaakpijn	2% (2)	0% (0)	23% (27)	6% (7)	3% (4)	0% (0)
Gewrichtspijn (artralgie)	2% (2)	0% (0)	6% (7)	1% (1)	2% (2)	2% (3)

Hoeveel deelnemers moesten stoppen met de behandeling vanwege mogelijke bijwerkingen?

8 van de 119 deelnemers (7%) in de groep met de drievoudige behandeling en 12 van de 127 deelnemers (9%) in de groep met de tweevoudige behandeling stopten met de inname van macitentan vanwege een mogelijke bijwerking. De meest voorkomende mogelijke bijwerking gerelateerd aan macitentan die leidde tot het stoppen van de behandeling was een verhoogde leverfunctietest. Een verhoogde concentratie van het enzym 'alanine-aminotransferase' in het bloed, wat kan wijzen op leverproblemen, leidde tot het stoppen van de behandeling bij 4 van de 119 deelnemers (3%) in de groep met de drievoudige behandeling en bij 1 van de 127 (1%) deelnemers in de groep met de tweevoudige behandeling.

4 van de 119 deelnemers (3%) in de groep met de drievoudige behandeling en 4 van de 127 deelnemers (3%) in de groep met de tweevoudige behandeling stopten met het innemen van tadalafil vanwege een mogelijke bijwerking. Elk van deze deelnemers stopte met tadalafil vanwege een andere mogelijke bijwerking.

7 van de 119 deelnemers (6%) in de groep met de drievoudige behandeling en 3 van de 120 deelnemers (3%) in de groep met de tweevoudige behandeling stopten met het innemen van selexipag of een placebo vanwege een mogelijke bijwerking. De meest voorkomende mogelijke bijwerking gerelateerd aan selexipag die leidde tot het stoppen van de behandeling was hoofdpijn. Hoofdpijn leidde tot het stoppen van de behandeling met selexipag bij 2 van de 119 (2%) deelnemers in de groep met de drievoudige behandeling. Geen van de deelnemers die placebo kregen in de tweevoudige behandelingsgroep stopte met de behandeling vanwege hoofdpijn.

IN WELKE MATE WAS DIT ONDERZOEK NUTTIG?

Dit onderzoek heeft onderzoekers geholpen meer inzicht te krijgen in de effecten van macitentan, tadalafil en selexipag wanneer ze samen worden gebruikt bij patiënten bij wie net PAH is gediagnosticeerd. De onderzoekers ontdekten dat verlaging van de pulmonale vaatweerstand bij deelnemers die de drievoudige behandeling (macitentan, tadalafil en selexipag) kregen, niet anders was dan bij deelnemers die de tweevoudige behandeling (macitentan en tadalafil) kregen.

De bevindingen van dit onderzoek kunnen worden gebruikt in andere onderzoeken om macitentan, tadalafil en selexipag te vergelijken met andere behandelingen voor patiënten met PAH. Dit was het eerste onderzoek waarin een drievoudige behandeling werd vergeleken met een tweevoudige behandeling die begon kort nadat bij de deelnemers de diagnose PAH was gesteld. In de toekomst worden mogelijks aanvullende klinische onderzoeken met een gecombineerde behandeling van macitentan, tadalafil en selexipag uitgevoerd.

Onthoud dat deze samenvatting alleen de resultaten weergeeft van één onderzoek. Andere onderzoeken kunnen andere resultaten hebben. Onderzoekers moeten de resultaten van vele

onderzoeken in overweging nemen om de werkzaamheid en veiligheid van om het even welke onderzoeksbehandeling beter te begrijpen.

Praat altijd met een arts voordat u uw behandeling verandert of stopt, of als u vragen heeft over de resultaten van dit onderzoek.

Wij danken iedereen die heeft deelgenomen aan dit klinisch onderzoek.

WAAR KAN IK MEER INFORMATIE OVER DIT ONDERZOEK VINDEN?

Als u aan dit onderzoek heeft deelgenomen en u vragen heeft over de resultaten van dit onderzoek, neem dan contact op met de arts of het personeel van uw onderzoekscentrum.

Dit onderzoek wordt ook vermeld op de volgende websites:

https://www.clinicaltrials.gov/	Gebruik de onderzoeksreferentie NCT02558231 (VS NCT-nummer)
https://www.clinicaltrialsregister.eu/	Gebruik de onderzoeksreferentie 2015-003438-28 (EudraCT-nummer)
https://www.toetsingonline.nl/to/ccmo_search.nsf/Searchform?OpenForm	Gebruik het dossiernummer NL54928.029.15

Houd er rekening mee dat informatie op websites mogelijk op een andere manier wordt weergegeven dan in deze samenvatting.

Volledige titel van het onderzoek:	De werkzaamheid en veiligheid van een eerste drievoudige versus een eerste tweevoudige orale combinatiebehandeling bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde pulmonale arteriële hypertensie: Een multicenter, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 3b-onderzoek
Onderzoeksacroniem:	TRITON
Onderzochte behandeling:	JNJ-67896049 / ACT-293987 (selexipag)
Protocolnummer:	AC-065A308
Datum van deze samenvatting:	27 januari 2020

Opdrachtgever:

Actelion Pharmaceuticals Ltd

**Contactinformatie van de
opdrachtgever:**

PLS-Admin@its.inj.com

Deze samenvatting is opgesteld door MMS Holdings. De opdrachtgever heeft de samenvatting nagekeken en goedgekeurd, en is verantwoordelijk voor de inhoud.

Deze samenvatting in begrijpelijke taal is bedoeld om de belangrijkste resultaten te beschrijven van een onderzoek dat is uitgevoerd door Actelion Pharmaceuticals Ltd. Dit document bevat niet voldoende informatie om aan een gezondheidsautoriteit te worden voorgelegd en mag voor geen enkel doel worden ingediend. Actelion verleent geen enkel recht om informatie uit deze samenvatting in begrijpelijke taal te gebruiken voor andere doelen, zoals in verband met onderzoeks- en/of ontwikkelingsprogramma's, voor het leveren van goederen of diensten, of in sociale media.