

Samenvatting van de resultaten van een klinisch onderzoek

Een onderzoek om meer te weten te komen over de werkzaamheid en veiligheid van selexipag, toegediend in combinatie met routinebehandeling aan deelnemers met chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie

Bedankt!

De opdrachtgever wil iedereen bedanken die heeft deelgenomen aan dit klinisch onderzoek naar selexipag, wat de onderzoeksbehandeling was voor chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie.

U heeft onze onderzoekers geholpen meer te weten te komen over de effecten en veiligheid van selexipag bij deelnemers met chronische trombo-embolische pulmonale 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 een enkel onderzoek weergeeft en dat andere onderzoeken andere resultaten kunnen hebben. De reden hiervoor is dat onderzoekers en gezondheidsautoriteiten de resultaten van vele verschillende onderzoeken moeten bekijken om te begrijpen of een onderzoeksbehandeling een gezondheidsvoordeel oplevert en om de veiligheid van de onderzoeksbehandeling voor het beoogde gebruik ervan te begrijpen.

Het is mogelijk dat het middel in dit onderzoek niet wordt goedgekeurd in het land waar u woont of voor het gebruik dat wordt onderzocht. Artsen moeten, indien van toepassing, de volledige voorschrijfinformatie doorlezen voor een correct gebruik van het middel.

Het is belangrijk dat u geen beslissing neemt over uw gezondheidszorg op basis van de resultaten van dit onderzoek. Praat altijd met een arts voordat u beslissingen neemt over uw gezondheidszorg, of als u vragen heeft over de resultaten van dit onderzoek. Niets in deze samenvatting mag worden gezien als productinformatie of medisch advies, en uit deze samenvatting mogen geen conclusies over producten of zorgopties worden getrokken.

In deze samenvatting verwijst 'opdrachtgever' naar het bedrijf dat verantwoordelijk is voor het onderzoek. 'Onderzoekers' verwijst naar de opdrachtgever en de artsen en het personeel van de onderzoekscentra.

Inhoud van deze samenvatting

Wat was het doel van dit onderzoek?	3
Waar en wanneer werd dit onderzoek uitgevoerd?	4
Wie nam er deel aan dit onderzoek?	5
Wat gebeurde er tijdens dit onderzoek?	5
Wat waren de belangrijkste resultaten van dit onderzoek?	7
Welke mogelijke bijwerkingen werden tijdens dit onderzoek waargenomen?	8
In welke mate was dit onderzoek nuttig?	11
Waar kan ik meer informatie over dit onderzoek vinden?	12

Wat was het doel van dit onderzoek?

Chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie

Chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH) is een zeldzame vorm van hoge bloeddruk in de bloedvaten van de longen. Het wordt veroorzaakt door bloedstolsels die kleine bloedvaten in de longen blokkeren. Deze stolsels veroorzaken de vorming van littekenachtig weefsel, waardoor de bloedvaten vernauwen en de bloedstroom in de longen vermindert. Dit kan vermoeidheid, pijn op de borst, duizeligheid, onregelmatige hartslag of kortademigheid bij lichaamsbeweging veroorzaken. Als CTEPH niet wordt behandeld, kan het leiden tot beperkingen of kun je eraan sterven.

Bij mensen met CTEPH moet het hart harder pompen om de weerstand van de geblokkeerde bloedvaten te overwinnen zodat het bloed door de longen kan stromen. Door de weerstand in de longbloedvaten te meten, weten onderzoekers hoe hard het hart moet pompen om bloed in de longen te krijgen. Hoe lager die weerstand is, hoe makkelijker het voor het hart is om het bloed door de longen te pompen. Mensen met CTEPH hebben een hoge weerstand in de longbloedvaten. Onderzoekers zijn op zoek naar andere behandelingen dan een operatie, om de weerstand in de longbloedvaten bij mensen met CTEPH te verlagen.

Onderzochte behandelingen

In dit onderzoek was **selexipag** de onderzoeksbehandeling die werd getest op het effect dat het had op CTEPH. Onderzoeksbehandelingen zijn behandelingen die worden onderzocht om na te gaan of ze als geneesmiddel gebruikt zouden kunnen worden. Selexipag werd tweemaal daags als tabletten ingenomen.

Een **placebo** ziet er hetzelfde uit als de onderzoeksbehandeling en wordt op dezelfde manier toegediend, maar bevat geen geneesmiddel. Door een placebo te gebruiken, konden onderzoekers beter begrijpen of de effecten die zij hebben gezien bij de deelnemers die selexipag kregen, echt door de behandeling werden veroorzaakt en niet door andere factoren.

Doel van het onderzoek

In dit onderzoek wilden de onderzoekers meer te weten komen over de werkzaamheid en veiligheid van selexipag bij toediening in combinatie met de routinebehandeling, vergeleken met alleen de routinebehandeling, bij deelnemers met CTEPH.

Met één enkel onderzoek willen onderzoekers normaal gesproken verschillende vragen beantwoorden. In dit onderzoek was de belangrijkste vraag:

Wat was de verandering in weerstand in de longbloedvaten bij deelnemers die selexipag kregen na 20 weken behandeling, vergeleken met deelnemers die de placebo kregen?

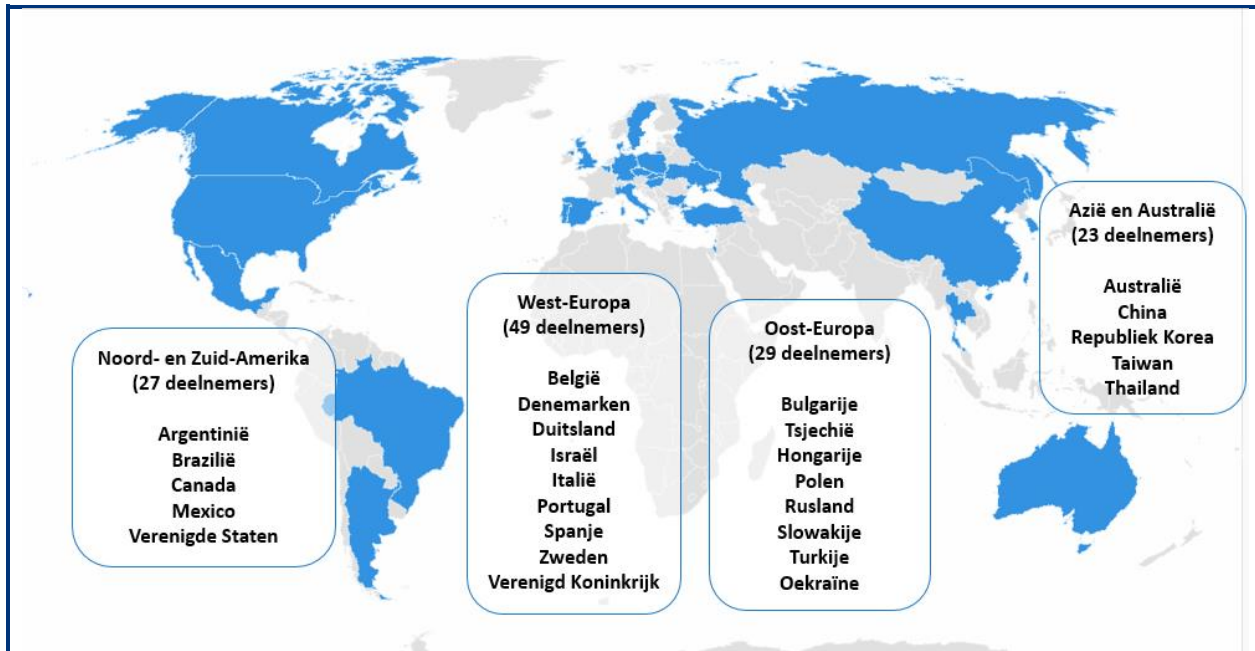
Daarnaast wilden de onderzoekers aanvullende informatie verzamelen die zou kunnen helpen om de veiligheid van selexipag bij mensen met CTEPH beter te begrijpen.

Waar en wanneer werd dit onderzoek uitgevoerd?

Aan dit onderzoek namen 128 deelnemers in 27 landen deel.

Onderstaande kaart laat het aantal deelnemers in elke regio zien.

Aantal deelnemers per regio



Dit onderzoek begon in januari 2019 en eindigde eerder dan gepland, in juni 2022. Het hele onderzoek duurde dus ongeveer 3 jaar en 5 maanden.

De onderzoekers hadden vooraf gepland om de resultaten halverwege het onderzoek te analyseren, om te beslissen of ze door zouden gaan met het onderzoek. De opdrachtgever stopte het onderzoek op dat moment omdat deze analyse aantoonde dat selexipag niet effectief was als behandeling voor de deelnemers met CTEPH in dit onderzoek. Dit onderzoek werd niet stopgezet vanwege veiligheidsproblemen. Na afloop van het onderzoek heeft de opdrachtgever de gegevens nagekeken en een rapport van de resultaten opgesteld. Dit is een samenvatting van de belangrijkste resultaten van dat rapport.

Wie nam er deel aan dit onderzoek?

De onderzoekers vroegen mannen en vrouwen met CTEPH om deel te nemen aan het klinisch onderzoek.

Deelnemers konden deelnemen als ze aan alle voorwaarden voor dit onderzoek voldeden, zoals wanneer zij:

- tussen 18 en 85 jaar oud waren.
- CTEPH hadden die niet kon worden behandeld met een operatie of als ze na de operatie nog steeds CTEPH hadden.
- geen plannen hadden om binnen 26 weken na de behandeling een ingreep te ondergaan, die ballonangioplastiek in de longen wordt genoemd. Bij deze ingreep wordt gebruik gemaakt van een kleine gevulde ballon, die door een draad wordt geleid om de geblokkeerde bloedvaten in de longen te openen en de bloeddorstrooming naar de longen te herstellen.
- een onderzoek hebben gehad die “rechts hartkatheterisatie” wordt genoemd, om de weerstand in de longbloedvaten te meten. Hierbij wordt een dun, flexibel slangetje via een ader in het hart gebracht om de bloeddruk in het hart en de vaten naar de longen te meten.
- minstens 100 meter en niet meer dan 450 meter konden lopen in 6 minuten.

In totaal was 73% van de deelnemers (93 van de 128) vrouw en 27% van de deelnemers (35 van de 128) man. Alle deelnemers waren tussen de 28 en 85 jaar oud.

Wat gebeurde er tijdens dit onderzoek?

Dit was een fase 3-onderzoek. In fase 3-onderzoeken wordt een onderzoeksbehandeling bij een groot aantal deelnemers met de aandoening getest op de werkzaamheid en veiligheid ervan.

In dit onderzoek werd selexipag vergeleken met een placebo. Daarnaast bleven de deelnemers tijdens het onderzoek de routinebehandeling gebruiken die al door hun artsen was voorgeschreven.

Dit onderzoek werd in drie delen uitgevoerd.

Screening (maximaal 2 maanden): de onderzoekers controleerden of de deelnemers voldeden aan de voorwaarden voor deelname aan dit onderzoek, op basis van hun medische voorgeschiedenis en hun gezondheidstoestand.

Behandeling: het behandelingsdeel bestond uit twee periodes:

- **Dubbelblinde behandelingsperiode**

Dubbelblind betekent dat zowel de deelnemers als de onderzoekers niet wisten wie welke behandeling kreeg. Het doel hiervan was om zeker te weten dat de resultaten van het onderzoek niet werden beïnvloed door deze kennis.

De onderzoekers gebruikten een computerprogramma om deelnemers op een willekeurige manier in twee verschillende behandelingsgroepen in te delen. Dit betekent dat iedere persoon een gelijke kans had om in een van de behandelingsgroepen te worden ingedeeld.

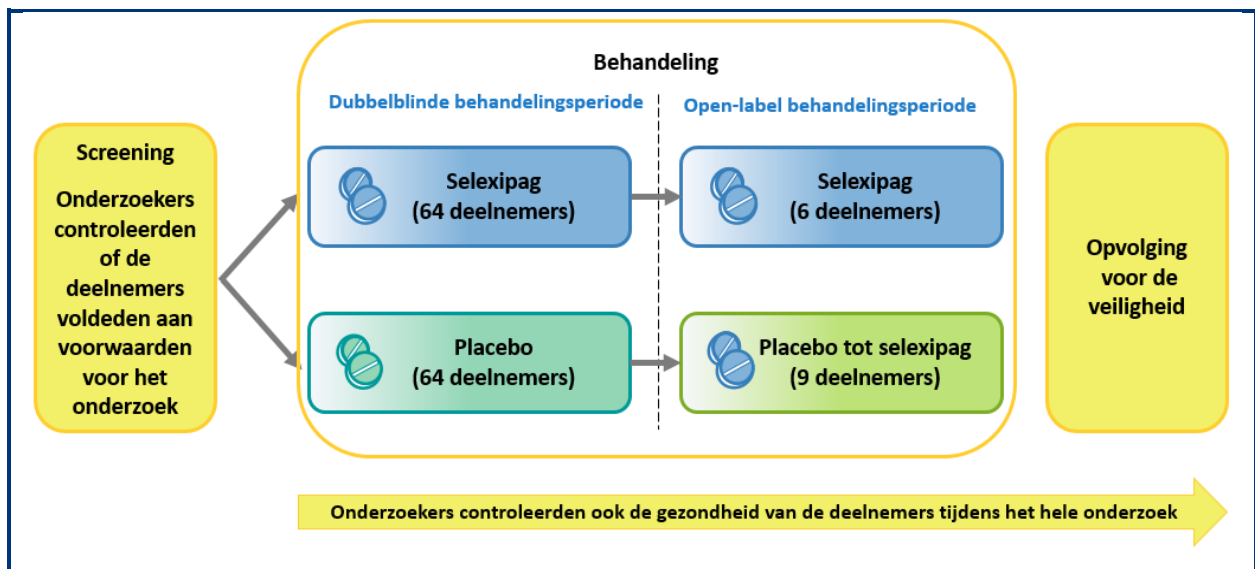
Deelnemers namen tweemaal daags selexipag- of placebotabletten in. De onderzoeksarts kon de dosis van de onderzoeksbehandeling in de loop van 3 maanden langzaam verhogen. Na 3 maanden namen de deelnemers selexipag of placebo in de dosis die door de onderzoeksarts werd aanbevolen, tot het einde van de dubbelblinde behandelingsperiode. De dosis kon zo nodig worden verhoogd of verlaagd. De opdrachtgever besliste wanneer de dubbelblinde behandelingsperiode voorbij was. De beslissing was gebaseerd op de geplande analyse van de resultaten halverwege het onderzoek. De meeste deelnemers kregen gedurende ten minste 6 maanden selexipag of placebo tijdens de dubbelblinde behandelingsperiode.

- **Open-label behandelingsperiode**

Van de 128 deelnemers die aan dit onderzoek meededen, begonnen 15 deelnemers aan de open-label behandelingsperiode. Open-label betekent dat zowel de onderzoekers als de deelnemers wisten welke behandeling de deelnemers kregen. Tijdens deze periode kregen alle deelnemers selexipag. Het plan was dat de open-label behandelingsperiode zou eindigen nadat alle resultaten van de volledige dubbelblinde behandelingsperiode beschikbaar waren. Het onderzoek werd echter eerder dan gepland gestopt nadat de opdrachtgever de resultaten tijdens het onderzoek had geanalyseerd. Tijdens de open-label behandelingsperiode kregen de meeste deelnemers de onderzoeksbehandeling gedurende ten minste 6 maanden.

Opvolging voor de veiligheid (1 maand): de deelnemers kwamen naar het onderzoekscentrum voor een laatste gezondheidscontrole, ongeveer 1 maand nadat ze hun laatste dosis van de onderzoeksbehandeling hadden gehad. Op de onderstaande afbeelding ziet u de verschillende perioden van het onderzoek. De gezondheid van de deelnemers werd gedurende het hele onderzoek gecontroleerd.

Opzet van het onderzoek



Onderzoekers voerden op specifieke tijdstippen tijdens het onderzoek bloedonderzoeken uit bij alle deelnemers. De eerste 91 deelnemers ondergingen een herhaalde rechts hartkatheterisatie na 20 weken behandeling. De deelnemers werden gevraagd om te testen hoe ver ze binnen 6 minuten konden lopen, om te testen in welke mate ze inspanningen kunnen doen. Daarnaast vulden de deelnemers vragenlijsten in over hun symptomen en kwaliteit van leven. Meer informatie over de resultaten van deze tests zijn te vinden op de websites die aan het eind van deze samenvatting worden genoemd, zodra de resultaten zijn gepubliceerd.

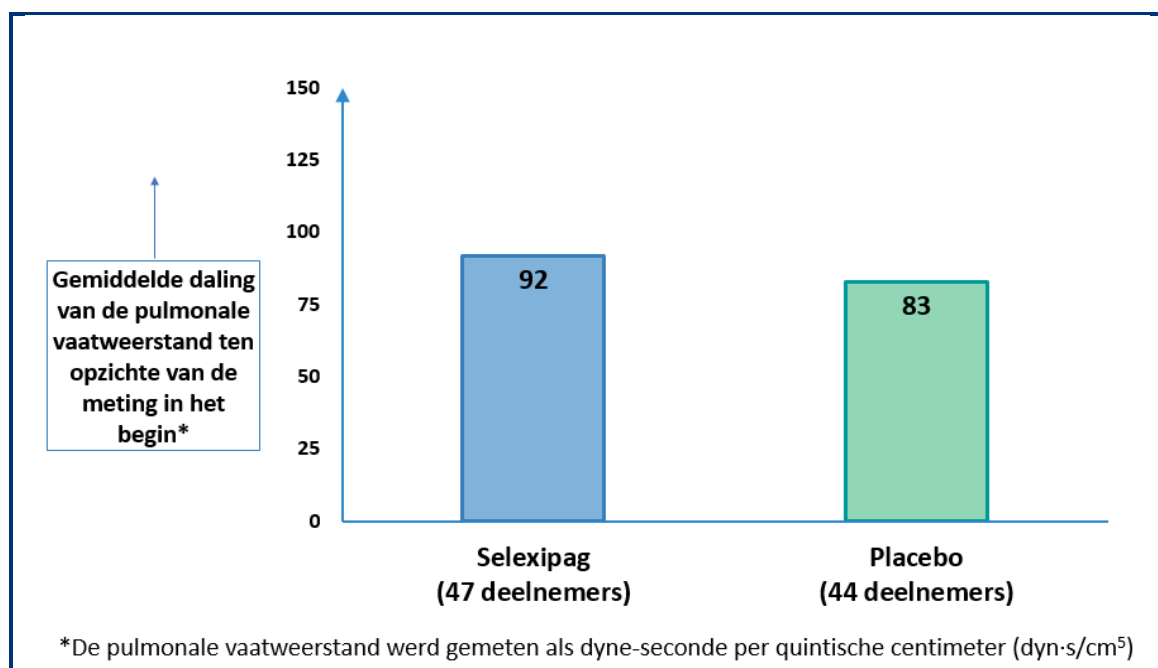
Wat waren de belangrijkste resultaten van dit onderzoek?

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.

Wat was de verandering in weerstand in de longbloedvaten na 20 weken behandeling, bij deelnemers die selexipag kregen, vergeleken met deelnemers die de placebo kregen?

De onderzoekers hebben bij de eerste 91 deelnemers de weerstand in de longbloedvaten gemeten voordat het onderzoek begon en na 20 weken behandeling. Op de onderstaande afbeelding ziet u de gemiddelde daling van de weerstand in de longbloedvaten ten opzichte van de meting in het begin, bij deze deelnemers na 20 weken behandeling in elke behandelingsgroep. Een verlaging van de weerstand in de longbloedvaten betekende dat het voor het hart makkelijker was om bloed door de longen te pompen.

Gemiddelde daling van de weerstand in de longbloedvaten na 20 weken behandeling ten opzichte van de meting in het begin



In week 20 verminderde de weerstand in de longbloedvaten in beide behandelingsgroepen. Het verschil in afname van de weerstand in de longbloedvaten ten opzichte van de meting in het begin tussen de behandelingsgroepen was te klein om een verschil te bepalen van het effect van selexipag vergeleken met placebo.

In deze samenvatting worden alleen de resultaten van de hierboven genoemde belangrijkste onderzoeksvraag besproken. Informatie over verdere vragen die de onderzoekers hebben gesteld, staan op de website die aan het einde van deze samenvatting wordt genoemd.

Welke mogelijke bijwerkingen werden tijdens dit onderzoek waargenomen?

Deze samenvatting geeft alleen de resultaten weer van één onderzoek.

Medische problemen, ook wel bijwerkingen genoemd, kunnen tijdens een onderzoek optreden bij deelnemers. De onderzoeksartsen noteren al deze medische problemen.

De websites die aan het einde van deze samenvatting worden genoemd, bevatten nog meer informatie over de medische problemen die tijdens dit onderzoek zijn opgetreden, nadat de resultaten zijn gepubliceerd.

Onderzoekers moeten de resultaten van vele 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 die tijdens het onderzoek optraden en waarvan de **onderzoeksarts dacht dat deze mogelijk verband hielden met de onderzoeksbehandeling**.

Dit deel is een samenvatting van deze mogelijke bijwerkingen voor dit onderzoek. Andere mogelijke bijwerkingen kunnen in andere documenten worden beschreven, nadat de opdrachtgever de resultaten van meer dan één onderzoek heeft verzameld.

Bij geen enkele deelnemer werd een ernstige mogelijke bijwerking gemeld (die levensbedreigend is of overlijden kan veroorzaken, invaliditeit veroorzaakt of verzorging in het ziekenhuis vereist). Vijf deelnemers overleden tijdens de dubbelblinde behandelingsperiode: drie deelnemers kregen selexipag en twee deelnemers kregen een placebo. Geen van deze sterfgevallen hing volgens de onderzoeksarts samen met de onderzoeksbehandeling.

Wat waren de meest voorkomende mogelijke bijwerkingen?

Dubbelblinde behandelingsperiode:

Op het moment dat de onderzoeksarts zijn/haar beoordelingen uitvoerde, wist hij/zij niet of de deelnemer de onderzoeksbehandeling of placebo kreeg. In dit onderzoek had 86% van de deelnemers (55 van de 64) in de **selexipag**-groep en 48% van de deelnemers (31 van de 64) in de **placebo**-groep ten minste één mogelijke bijwerking.

In de tabel ziet u de meest voorkomende mogelijke bijwerkingen die zich bij ten minste 15% van de deelnemers in elk van de behandelingsgroepen hebben voorgedaan.

**Percentage (aantal) deelnemers met mogelijke bijwerkingen
tijdens de dubbelblinde behandelingsperiode**

	Selexipag (van de 64 deelnemers)	Placebo (van de 64 deelnemers)
Hoofdpijn	53% (34)	19% (12)
Diarree	50% (32)	9% (6)
Kaakpijn	25% (16)	3% (2)
Misselijkheid	25% (16)	3% (2)
Gewrichtspijn	19% (12)	2% (1)
Pijn in armen of benen	16% (10)	2% (1)
Overgeven	16% (10)	0

Open-label behandelingsperiode:

In de tabel ziet u de meest voorkomende mogelijke bijwerkingen die zich bij ten minste 15% van de deelnemers in elk van de behandelingsgroepen hebben voorgedaan. Tijdens deze periode kregen alle deelnemers selexipag.

**Percentage (aantal) deelnemers met mogelijke bijwerkingen
tijdens de open-label behandelingsperiode**

	Selexipag (van de 6 deelnemers)	Van placebo naar selexipag (van de 9 deelnemers)
Diarree	17% (1)	56% (5)
Overgeven	17% (1)	33% (3)
Pijn in armen of benen	17% (1)	11% (1)
Blozen	17% (1)	11% (1)
Hoofdpijn	0	56% (5)
Spierpijn	0	44% (4)
Misselijkheid	0	33% (3)
Kaakpijn	0	22% (2)
Gewrichtspijn	0	22% (2)

Hoeveel deelnemers moesten stoppen met de onderzoeksbehandeling vanwege mogelijke bijwerkingen?

Dubbelblinde behandelingsperiode: In de **selexipag**-groep, stopte 9% (6 van de 64) van de deelnemers met de behandeling door een mogelijke bijwerking. Dit waren:

- diarree
- misselijkheid
- overgeven
- lagere hoeveelheid bloedplaatjes (cellen die het bloed helpen stollen)
- botpijn
- duizeligheid
- heel veel zweten

In de **placebo**-groep stopte 3% (2 van de 64) van de deelnemers met de behandeling door mogelijke bijwerkingen van ernstige verwarring of lage bloeddruk.

Open-label behandelingsperiode: Eén deelnemer (7%) stopte met de onderzoeksbehandeling door gewrichtspijn, spierpijn en hoofdpijn.

In welke mate was dit onderzoek nuttig?

Dit onderzoek hielp onderzoekers om de effecten en veiligheid van selexipag bij mensen met CTEPH beter te begrijpen.

De bevindingen van dit onderzoek kunnen door onderzoekers en artsen worden gebruikt om meer inzicht te krijgen in de effecten en veiligheid van selexipag bij mensen met CTEPH.

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 een onderzoeksbehandeling beter te begrijpen.

Praat altijd met een arts voordat u beslissingen neemt over uw gezondheidszorg of als u vragen heeft over de resultaten van dit onderzoek.

Dank aan iedereen die heeft deelgenomen aan dit klinische 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.

U kunt meer informatie over dit onderzoek vinden op de volgende websites, zodra de resultaten zijn gepubliceerd:

- <http://www.clinicaltrials.gov/> Gebruik de onderzoeksreferentiecode NCT03689244 (US NCT-nummer)
- www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search Gebruik de onderzoeksreferentiecode 2018-002823-41 (EudraCT-nummer)
- https://www.toetsingonline.nl/to/ccm/o_search.nsf/Searchform?OpenForm Gebruik het dossiernummer NL-67626.029.18

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

Volledige titel van het onderzoek: Een gerandomiseerd, dubbel geblindeerd, placebogecontroleerd, adaptief fase 3-onderzoek in meerdere centra met parallelle groepen en groepssequentiële analyse, met een open-label verlengingsperiode, voor de beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van selexipag als aanvulling op de routinebehandeling bij proefpersonen met chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie die niet operabel is of na een operatie niet is verholpen, ofwel opnieuw optreedt

Onderzochte behandeling: Selexipag (JNJ-67896049/ACT-293987)

Nummer van het onderzoek (protocolnummer): AC-065B302

Datum van deze samenvatting: 14 apr 2023

Opdrachtgever: Actelion Pharmaceuticals Limited, Janssen Research & Development

Contactinformatie van de opdrachtgever: PLS-Admin@its.jnj.com

Dit document is voor uw persoonlijke informatie. De opdrachtgever geeft geen toestemming om informatie in deze samenvatting in begrijpelijke taal te gebruiken voor welke andere doeleinden dan ook, zoals het op sociale media plaatsen of bespreken van deze informatie, samenhangend met onderzoeks- en/of ontwikkelingsprogramma's of voor het leveren van goederen of diensten. Dit document bevat niet voldoende informatie om aan een gezondheidsautoriteit te worden voorgelegd. U mag deze informatie niet gebruiken voor regelgevende doeleinden, inclusief het indienen van informatie bij een regelgevende instantie waar ook ter wereld, voor het aanvragen van een vergunning voor gezondheidsproducten van welke aard dan ook.