

Een multi-center, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo en actieve stof gecontroleerd onderzoek in parallelle groepen in verschillende doseringen om de effectiviteit en veiligheid van LCZ696 versus die van valsartan, en die van AHU377 versus die van placebo na 8 weken te evalueren in patiënten met essentiële hypertensie

Gepubliceerd: 08-08-2007 Laatste bijgewerkt: 09-05-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is de effectiviteit en veiligheid van LCZ696 in verschillende doseringen versus die van valsartan te bepalen. Tevens zal de effectiviteit en veiligheid van AHU377 versus die van placebo worden geëvalueerd.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON31167

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LCZ696, AHU377 en valsartan in patiënten met essentiële hypertensie

Aandoening

- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

hypertensie = hoge bloeddruk, verhoogde slagaderlijke bloeddruk

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Farmaceutische Industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AHU377, hypertensie, LCZ696, valsartan

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Verandering in MSDBP (gemiddelde zittende diastolische bloeddruk) op zijn laagste punt van baselinge (visite 3) tot de eindpunt visite. Voor definities van MSDP en eindpunt visite, zie protocol pg 50, paragraaf 10.4.1.

Secundaire uitkomstmaten

-Veranderingen in MSDBP en MSSBP (gemiddelde zittende systolische bloeddruk) op hun laagste punt ten opzichte van baseline bij de verschillende doseringen van de studiemedicatie

- Mate van succesvolle responders in MSDBP (< 90 mmHg of een afname van ten minste 10 mmHg t.o.v. baseline) en succesvolle controle van MSDBP (<90 mmHg) na 8 wkn; mate van succesvolle responders in MSSBP (<140 mmHg of een afname van ten minste 20 mmHg t.o.v. baseline) en succesvolle controle van MSSBP (<140 mmHg) na 8 wkn; mate van succesvolle controle van zowel MSSBP (<140 mmHg) als MSDBP (< 90 mmHg) na 8 wkn

- Veranderingen in 24-uurs ABPM, diastolisch en systolisch, na 8 wkn t.o.v.

baseline.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks de beschikbare behandelingen is bij ongeveer 70% van de patiënten met hypertensie de aandoening niet goed onder controle en treden derhalve vele beroertes, myocard infacten, gevallen van hartfalen en terminale nieraandoeningen op die voorkomen hadden kunnen worden. Onvolledig gecontroleerde hypertensie kan toegeschreven worden aan verschillende factoren, waaronder inadequate effectiviteit van de gebruikte medicatie.

LCZ696 is een nieuw geneesmiddel, een tweeledig-actieve pro-drug, bestaande uit een angiotensine receptor blocker (ARB) en een NEPi (neutrale endopeptidase inhibitor, AHU377).

Pre-klinische en klinische data met betrekking tot LCZ696 geven aan dat LCZ696 de angiotensine receptor adequaat blokkeert en NEP inhibeert, waardoor een bloeddruk verlagend effect optreedt. Op basis hiervan wordt aangenomen dat LCZ696 significant klinisch voordeel zou kunnen bieden aan patiënten die lijden aan hypertensie.

Deze fase II studie onderzoekt de effectiviteit en de veiligheid van LCZ696 in vergelijking met valsartan in verschillende doseringen in patiënten met hypertensie. Bovendien wordt de effectiviteit van de NEPi in LCZ696, AHU377, geëvalueerd ten opzichte van placebo.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is de effectiviteit en veiligheid van LCZ696 in verschillende doseringen versus die van valsartan te bepalen. Tevens zal de effectiviteit en veiligheid van AHU377 versus die van placebo worden geëvalueerd.

Onderzoeksopzet

Dit is een multi-center, gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo en actieve stof gecontroleerd, fase II onderzoek in verschillende doseringen in parallelle groepen. Patiënten bezoeken hun onderzoeksarts in totaal 7 keer in 13 weken.

De studie bestaat uit 3 perioden: 4 weken wash-out en placebo run-in

(screeningsperiode), 8 weken gerandomiseerde, dubbelblinde behandeling en 1 week gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde withdrawal.

Na de screeningsperiode (visite 1-3) wordt de patiënt op visite 3 gerandomiseerd en vervolgens behandeld met 1) LCZ696 100mg, of 2) LCZ696 200mg, of 3) LCZ696 400mg (1 wk behandeling met 200mg LCZ696 gevolgd door 7 wkn behandeling met 400mg LCZ696), of 4) valsartan 80mg, of 5) valsartan 160mg, of 6) valsartan 320mg (1 wk behandeling met 160mg valsartan gevolgd door 7 wkn behandeling met 320 mg valsartan), of 7) AHU377 200mg, of 8) placebo.

Na 8 weken behandeling (visite 3-6) gaan alle patiënten op visite 6 de placebo-gecontroleerde withdrawal periode in en gaan 1) door op dezelfde behandeling 2) over op placebo. Na 1 week vindt de afsluitende visite (visite 7) plaats.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten krijgen 2 weken placebo. Vervolgens krijgen patiënten, afhankelijk van de behandelingsgroep, gedurende 8 weken, een van de volgende behandelingen: LCZ696 100mg, LCZ696 200mg, LCZ696 400mg, valsartan 80mg, valsartan 160mg, valsartan 320mg, AHU377 200mg, placebo. Ten slotte worden patiënten gedurende 1 week doorbehandeld zoals tijdens de studie of gaan over op placebo.

Inschatting van belasting en risico

Belasting: 7 bezoeken van ongeveer een half uur gedurende 13 weken; 2 extra bezoeken voor die patiënten die deelnemen aan de 24-uurs ABPM-studie; 6x bloedafname (incl. biomarkers in 50% van de patiënten en farmacokinetiek in 50% van de patiënten); nuchter op V1, V3 en V6

Risico: de informatie over bijwerkingen van LCZ696 is beperkt omdat tot op heden slechts 2 studies in gezonde vrijwilligers met LCZ696 zijn uitgevoerd. In deze studies met 88 proefpersonen - zij kregen LCZ696 in doseringen van 2-600 mg - zijn een paar milde bijwerkingen gerapporteerd. Ernstige of onverwachte bijwerkingen kwamen niet voor en geen van de proefpersonen heeft zijn deelname moeten stoppen in verband met een bijwerking of abnormale test resultaten. Voor AHU377 zijn tot op heden ook geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd. In studies met 144 gezonde vrijwilligers in doseringen van 10 tot 600 mg zijn de volgende milde bijwerkingen opgetreden: duizeligheid, duifheid, moeheid en hoofdpijn.

Valsartan is uitgebreid onderzocht voordat het op de markt kwam en wordt meestal goed verdragen. De meest voorkomende bijwerkingen van valsartan in vergelijking met placebo zijn virale infecties, vermoeidheid en buikpijn. Hoofdpijn, duizeligheid, bovenste luchtweg infectie, hoesten, diarree, neusverkoudheid, bijholteontsteking, misselijkheid, keelontsteking, oedeem en gewrichtspijn kwamen in meer dan 1% van de gevallen voor, maar ongeveer even vaak als bij placebo. Ook lage bloeddruk en verhoogde kaliumwaarden in het bloed zijn gemeld. Ten slotte zijn zeldzame gevallen van angioedeem * zwelling

van het gezicht en de ledematen, moeilijkheden met ademen - gerapporteerd.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP
Nederland

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP
Nederland

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)

Voor complete lijst, zie het protocol pg 17;- Mannen en vrouwen vanaf 18 tot en met 75 jaar
- Patiënten met milde-tot-matige ongecompliceerde essentiële hypertensie, onbehandeld of onder antihypertensieve behandeling (monotherapie of combinatie therapie van 2 middelen)
- Onbehandelde patiënten moeten een MSDBP gemeten in de praktijk hebben van ten minste

95 mmHg op de randomisatie visite (V3) en de 2 voorgaande visites (V1 en V2).
- Voorbehandelde patiënten moeten een MSDBP gemeten in de praktijk hebben van ten minste 90 mmHg na wash-out (V2), en een MSDBP van ten minste 95 mmHg op baseline (V3)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voor complete lijst, zie het protocol pg 17/18;- Ernstige hypertensie (MSSBP van 180 mmHg of hoger en/of MSDBP van 110 mmHg of hoger)

- Bekende of te verwachten contraindicaties, inclusief allergie/overgevoeligheid voor ARBs, NEPis of medicijnen met een vergelijkbare chemische structuur
- Geschiedenis van angioedeem, medicatie-gerelateerd of anders, zoals door de patiënt aangegeven
- Type 1 of type 2 diabetes mellitus (volgens ADA criteria)
- Geschiedenis of bevestiging van een secundaire vorm van hypertensie, zoals renale parenchymale hypertensie, renovasculaire hypertensie, vernauwing van de aorta, primair aldosteronisme, basofiel adenoom van de hypofysevoorkwab, medicatie-geïnduceerde hypertensie, unilaterale of bilaterale stenose van de renale arterie, chroomaffiene bij niermergtumor, polycysteuze nierziekte etc.
- Geschiedenis van angina pectoris, myocard infarct, bypass operatie, ischemie, chirurgische of percutane arteriële interventie (coronair, carotid, perifeer), beroerte, TIA, stenose van de carotiden, aneurisma van de aorta of perifere arteriële aandoening

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 28-09-2007
Aantal proefpersonen: 50
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Diovan
Generieke naam: valsartan
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: n.v.t., niet geregistreerd
Generieke naam: AHU377
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: n.v.t., niet geregistreerd
Generieke naam: LCZ696

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-08-2007
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-10-2007
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-10-2007
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-10-2007

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	29-03-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	31-03-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Amsterdam: Independent Review Board Amsterdam (Amsterdam)

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	EUCTR2007-001360-76-NL
CCMO	NL18934.003.07