

Perindopril arginine/Amlodipine versus Valsartan/Amlodipine antihypertensiestrategieën: werkzaamheid en veiligheid bij patiënten met milde tot matige hypertensie. Een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek van 6 maanden, gevolgd door een open opvolg periode van 8 maanden met Perindopril arginine/Amlodipine.

Gepubliceerd: 28-10-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

De werkzaamheid op de bloeddrukverlaging nagaan en de veiligheid bepalen van toenemende doseringen van de combinatie perindopril en amlodipine versus een andere gevalideerde antihypertensiestrategie waarbij valsartan wordt gebruikt en valsartan in...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Vasculaire hypertensieaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON34436

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Efficaciteit/veiligheid Perindoprilarg./Amlodipine vs.Valsartan/Amlodipine

Aandoening

- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

arteriële hypertensie, hoge bloeddruk

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Servier R&D Benelux

Overige ondersteuning: Institut de Recherches Internationales Servier

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Behandelingsstrategie, Hypertensie, Perindopril+Amlodipine

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Primaire werkzaamheidsuitkomst

Gemiddelde verandering van liggende systolische BD vanaf basiswaarde tot M3 gemeten voor medicatie-inname in het kantoor van de arts door middel van een gevalideerd automatisch toestel.

Primaire veiligheid uitkomst

- Nevenwerkingen die optreden gedurende de dubbel-blind periode van de studie (tot M6)
- Oedema van de onderste ledematen geëvalueerd door de onderzoeker
- Klinisch significante orthostatische hypotensie-evaluatie
- Klinisch significante biochemische en haematologische afwijkingen

Secundaire uitkomstmaten

Kantoor bloeddruk

Gemiddelde verandering vanaf basiswaarde in:

- gemiddelde liggende diastolische bloeddruk
- gecontroleerde bloeddruk
- respons-snelheid op behandeling

Definities zijn toegelicht in sectie 11. *Efficacy measurements*

Ambulante bloeddrukmonitoring (ABDM)

Verandering vanaf basiswaarde voor de volgende parameters:

- gemiddelde systolische bloeddruk gedurende 24 uren (hoofdcriterium ABDM)

Tertiare eindpunten ; zie protocol p26

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Men schat dat hypertensie wereldwijd een miljard mensen treft en dat ieder jaar meer dan 7 miljoen sterfgevallen te wijten zijn aan hypertensie.

Een groot aantal omvangrijke gerandomiseerde interventiestudies hebben aangetoond dat een verlaging van de bloeddruk (BD) gedurende een langere periode gaande tot 5 jaar, door middel van een of meerdere verschillende medicatieklassen, geassocieerd wordt met een aanzienlijke en significante reductie van alle majeure cardiovasculaire eindpunten en overlijdens.

De meest recente Europese en Amerikaanse richtlijnen hebben aanbevolen dat het gebruik van een vaste dosiscombinatie van 2 geneesmiddelen geschikt kan zijn als eerstelijns geneesmiddel bij uitgesproken BD-verhoging of bij hoogrisicopatiënten

Combinatie van Perindopril en Amlodipine (P/A)

S05985, is een combinatie van perindopril (een ACE inhibitor) en amlodipine (een dihydropyridine calcium kanaal antagonist) gebruikt voor de behandeling van hypertensie. Beide geneesmiddelen worden al meer dan 15 jaar wereldwijd in verschillende landen algemeen klinisch gebruikt voor de behandeling van hypertensie.

De vaste combinatie is een goede kandidaat om de *risk benefit ratio* verder te verbeteren en om bij meer patiënten de aanbevolen BD-doelwaarden te bereiken.

Deze geneesmiddelencombinatie is ontwikkeld in een enkele tabletvorm en 3 mogelijke dosiscombinaties zullen in de studie worden gebruikt (Perindopril arginine/Amlodipine: 3.5/2.5; 7.0/5 en 14.0/10 mg).

Studie comparator

Combinaties van Valsartan/Amlodipine (V/A)

Valsartan (Angiotensine II Receptor Blokker) is wereldwijd beschikbaar en aangewezen voor de behandeling van essentiële hypertensie. De combinatie valsartan en amlodipine is beschikbaar in Europa en in veel andere landen voor de behandeling van essentiële hypertensie in 3 dosages (80/5, 160/5, 160/10mg). De combinatie en optitratie-stappen gebruikt in deze studie zijn 80/0, 160/0, 160/5 en 160/10mg.

Doel van het onderzoek

De werkzaamheid op de bloeddrukverlaging nagaan en de veiligheid bepalen van toenemende doseringen van de combinatie perindopril en amlodipine versus een andere gevalideerde antihypertensiestrategie waarbij valsartan wordt gebruikt en valsartan in combinatie met amlodipine.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, internationale, multicentrische, vergelijkende dubbelblinde gerandomiseerde fase III-studie versus actieve behandeling. Er zullen 1.600 licht tot matig hypertensieve patiënten worden gerekruteerd en gerandomiseerd in één van de behandelingsstrategiearmen. De totale duur van de studiebehandeling voor de patiënten bedraagt 14 maanden.

De studie zal verdeeld zijn in de volgende periodes:

- Placebo run-in periode van 2 weken (max. 4 weken)
- M00: Patiënten zullen willekeurig de startdosering van P/A of V/A krijgen
- M01, M02, M03: patiënten met een ongecontroleerde BD zullen een titratieschema volgen met stap voor stap toenemende doseringen van iedere behandelingsstrategie tot hun BD onder controle is.

Gecontroleerde BD is gedefinieerd als systolische bloeddruk (SBD) < 140mmHg en diastolische bloeddruk (DBD) < 90 mmHg. Wanneer een gecontroleerde BD verkregen wordt, zal de patiënt dezelfde dosering verder nemen.

Patiënten wiens BD niet onder controle geraakt met de hoogste dosis zullen indapamide 1.5mg vertraagde vrijstelling krijgen als toegevoegde behandeling of een hogere dosering van de valsartan/amlodipine combinatie naargelang de behandelingsstrategiearm.

- M06: patiënten met gecontroleerde BD gaan door naar de 8 maanden open label follow-up periode, en krijgen enkel nog de P/A combinatie in dezelfde titratiestap dan op M6 bereikt werd voor patiënten in de P/A strategie of in een equivalente of meest benaderende stap voor de patiënten die voordien in V/A strategie zaten. Optitratie zal niet toegestaan worden tijdens deze lange-termijn follow-up periode. Patiënten wiens BD tijdens 2 opeenvolgende

bezoeken niet onder controle is tijdens deze open label periode of wiens SBD/DBD meer dan 160/100 mmHg bedraagt (bevestigd door 2 verschillende metingen met 15 dagen tussen) zullen uit de studie worden gehaald.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zullen tijdens het onderzoek bloedafnames plaatsvinden voor haematologie en biochemie op selectie (+ > GCH test, enkel voor niet-menopausale vrouwen), M3, M6, M7 (enkel vereenvoudigde biochemie) en M14. Er zal gedurende het volledig onderzoek ongeveer 70 ml bloed worden afgenomen. De laboresultaten moeten gekend zijn vóór de inclusie. Een EKG zal op selectie, M6 en M14 worden uitgevoerd. In de centra die uitgerust zijn met materiaal voor ambulante bloeddrukmonitoring (ABDM) zal ABDM voorgesteld worden aan de patiënten voor de M0, M3 en M6 bezoeken. Twee substudies zijn mogelijk maar zullen niet uitgevoerd worden in alle centra: - Thuisbloeddrukmeting (op alle bezoeken, >s morgens en >s avonds, 9 dagen) - Applanatietonometrie op M0, M3 en M6

Inschatting van belasting en risico

Cfr.E2 and E9

Contactpersonen

Publiek

Servier R&D Benelux

Internationalelaan 57
B-1070 Brussel
BE

Wetenschappelijk

Servier R&D Benelux

Internationalelaan 57
B-1070 Brussel
BE

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)

selectie

Patiënten, mannen en vrouwen van tenminste 18 jaar met een BMI ≥ 30 ; -Voor onbehandelde patiënten: $150 \leq \text{SBP} < 180$ mmHg en $95 \leq \text{DBP} < 110$ mmHg

Voor behandelde patiënten met niet meer dan 2 anti hypertensiva en die volgens de opinie van de onderzoeker een verandering van medicatie nodig hebben ofwel omwille van onvoldoende werkzaamheid of omwille van slechte verdraagzaamheid: $\text{SBP} < 160$ mmHg en $\text{DBP} < 100$ mmHg.; Inclusie visite; Na 2 weken placebo run in periode $150 \leq \text{SBP} < 180$ mmHg en $95 \leq \text{DBP} < 110$ mmHg

Tablet compliance (getrouwheid) $\geq 70\%$ and $\leq 130\%$ tijdens de placebo periode

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Selectie

Patiënten behandeld met meer dan 2 antihypertensiva op de selectievisite of behandeld met Perindopril arginine/Amlodipine of Valsartan/Amlodipine in vrije of vaste combinatie met de hoogst beschikbare dosis (P10/A 10 mg of V160/A10 mg).

Gekende intolerantie voor één of meerdere studie medicaties

Contra indicatie voor het gebruik van de studie medicaties

Verleden van acute episode van cerebrovasculaire aandoening, acute episode van hartziekte
Alcoholisme of drug misbruik

Secondaire hypertensie, of gekende symptomatische orthostatische hypotensie

Zwangerschap, borstvoeding of mogelijkheid om zwanger te worden tijdens de studie; Inclusie visite

Op het EKG van de selectie visite de aanwezigheid van ventriculaire ritmestoornissen: twisting spikes, ventriculaire extra-systoles (uitgezonderd voor geïsoleerde voorvallen) of atriale fibrillatie of atriale flutter of andere cardiale ritme stoornissen leidend tot een belangrijke slag-tot-slag variatie in de bloeddruk

Positieve orthostatische test bij de inclusie

Selectie laboratoriumresultaten niet beschikbaar

Hyponatriëmie (<135 mmol/L) or hypernatriëmie (>150 mmol/L), hypokaliëmie (<3.5 mmol/L) of hyperkaliëmie (>5.8 mmol/L).

Creatinine clearance <30ml/min, gebruik makend van Cockcroft*s formule

ALAT of ASAT meer dan 3 maal de bovenlimiet van de normale laboratorium waarden.

Positieve zwangerschapstest (beta GCH) van de selectie visite

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	15-11-2010
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Coveram
Generieke naam:	perindopril arginine+amlodipine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Diovan
Generieke naam:	Valsartan
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Exforge
Generieke naam:	Valsartan+amlodipine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fludex
Generieke naam:	Indapamide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2010-020945-28-NL
CCMO	NL33736.018.10