

Gerandomiseerd, dubbel-blind, fase-3-onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid te evalueren bij vaste dosiscombinaties van TAK-491 met Chloortalidon (40/12,5 mg en 40/25mg) bij proefpersonen met graad 2 of 3 hypertensie die niet de tot doelgestelde bloeddruk bereikten met TAK-491 40 mg monotherapie.

Gepubliceerd: 10-06-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Het doel van deze fase-3 gerandomiseerde studie, met een dubbel-blinde behandeling periode van 8 weken duur is het evalueren van de werkzaamheid en veiligheid van de vaste dosis combinaties van TAK-491 plus chloorthalidon (40/12.5 mg en 40/25 mg)...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON35852

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TAKEDA TAK-491CLD_307

Aandoening

- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

Graad 2 of 3 Hypertensie/Hoge bloeddruk

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Takeda

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hoge bloeddruk, Tak 491, Veiligheid, Werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering in de klinische, zittende dal-SBP tussen baseline en week 8

Secundaire uitkomstmaten

- Verandering tussen baseline en week 8 in de klinische, zittende dal-DBP .
- Verandering tussen baseline en week 8 in de dal-SBP (22 tot 24 uur na toediening), gemeten met ABPM.
- Verandering tussen baseline en week 8 in de dal-DBP, gemeten met ABPM.
- Verandering tussen baseline en week 8 in de volgende ABPM-parameters:
 - o 24-uurs gemiddelde SBP en DBP.
 - o Gemiddelde SBP en DBP overdag (tussen 6 uur en 22 uur).
 - o Gemiddelde SBP en DBP *s nachts (tussen 0 en 6 uur).
 - o Gemiddelde SBP en DBP 0 tot 12 uur na toediening.
- Percentage patiënten die in week 8 de bloeddrukstreefwaarde bereikt hebben, gedefinieerd als:
 - a) Klinische, zittende dal-SBP < 140 mmHg (of < 130 mmHg voor patiënten

met diabetes of nierziekte).

b) Klinische, zittende dal-DBP < 90 mmHg (of < 80 mmHg voor patiënten met diabetes of nierziekte).

c) Patiënten die bovenstaande klinische, zittende dal- SBP en DBP bereiken.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Niet-klinische studies hebben aangetoond dat TAK-491 BP vermindert na enkelvoudige of meervoudige dagelijkse dosering zonder tachycardie en zonder rebound hypertensie na de terugtrekking van de behandeling. TAK-491 ook aangetoond antiproteïnuric effecten in Wistar vette ratten met openlijke nefropathie en verhoogde gevoeligheid voor insuline bij spontaan hypertensieve ratten. TAK-491 wordt niet verwacht te hebben een ongewenst effect op het centrale zenuwstelsel of respiratoire systeem. Effect ervan op de cardiovasculaire systeem bij honden bij bewustzijn was beperkt tot een verlaging van de systolische bloeddruk (SBP), een observatie consistent met de farmacodynamische profiel van de verbinding.

TAK-491 is geëvalueerd in 17 fase 1 studies en 1 fase 2 studie. De fase 3-programma bestond uit 5 gerandomiseerde, gecontroleerde, monotherapiestudies van 6 weken of 6 maanden duur; 2 gerandomiseerde, gecontroleerde, 6-weeken durende onderzoeken waarbij TAK-491 werd toegediend met de thiazide-type diuretica chloorthalidon of de calciumantagonist (CCB) amlodipine en 2 open-label studies tot 56 weken duurden. Resultaten van de fase 3-programma heeft aangetoond dat, ten opzichte van placebo, de TAK-491 20, 40, en 80 mg doses te produceren klinisch en statistisch significante vermindering van de systolische als diastolische bloeddruk (DBP), zoals beoordeeld door zowel de ambulante bloeddrukmeting (ABPM) en kliniek bloeddrukmetingen. De verschillen tussen de doses waren hoger voor subgroepen van patiënten worden gekenmerkt door meer ernstige en / of resistente hypertensie, met inbegrip van zwarte proefpersonen, patiënten met nierinsufficiëntie en personen met graad 3 hypertensie. In elke studie, de meeste van de het bloeddrukverlagende effect van TAK-491 was waargenomen binnen 2 weken van de behandeling, een plateau van effect werd bereikt door het algemeen week 4 en verlagingen werden gehandhaafd tot en met week 6 in kortdurende studies en over de lange termijn in twee 6-maanden durende studie (en tot 1 jaar in open-label

studies). In twee gecontroleerde studies, gelijktijdige toediening van TAK-491 met chloorthalidon (491-009) en amlodipine (491-010) heeft aanvullende bloeddrukdaling in vergelijking met chloorthalidon of amlodipine als monotherapie. In open-label studies, toevoeging van diuretische therapie bij de behandeling met TAK-491 heeft geleid tot additionele bloeddrukdaling bij patiënten die niet te bereiken bloeddruk doelen na aanvang van de TAK-491. In klinische studies werd TAK-491 goed verdragen bij doseringen tot 320 mg bij gezonde proefpersonen en tot 80 mg bij hypertensieve patiënten (maximale dosis geëvalueerd in deze populatie).

Doel van het onderzoek

Het doel van deze fase-3 gerandomiseerde studie, met een dubbel-blinde behandeling periode van 8 weken duur is het evalueren van de werkzaamheid en veiligheid van de vaste dosis combinaties van TAK-491 plus chloorthalidon (40/12.5 mg en 40/25 mg) bij patiënten met een graad 2 of 3 essentiële hypertensie, wie de gewenste bloeddruk niet bereiken na 4 weken van single-blind monotherapie behandeling met TAK-491 40 mg. Het zal dus bepalen of de TAK-491CLD FDC patiënten met essentiële hypertensie die onvoldoende gereguleerd zijn op 40 mg TAK-491 monotherapie alleen in staat kan stellen de nagestreefde bloeddruk te bereiken. Patiënten met een graad 2 of 3 hypertensie die niet onder controle te krijgen is met TAK-491 40 mg monotherapie zullen worden ingeschreven omdat deze patiënten waarschijnlijk meer baat zullen hebben bij de toevoeging van een tweede antihypertensivum, in dit geval het diureticum chloorthalidon, om de gewenste bloeddruk te bereiken. Een FDC verbetert mogelijk de therapie trouw in vergelijking met het tegelijk uitgeven van twee geneesmiddelen afzonderlijk.

Onderzoeksopzet

Dit breed opgezette, fase 3, gerandomiseerde onderzoek met een dubbelblinde behandelperiode van 8 weken is opgezet ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van de vaste dosiscombinaties van TAK-491 plus chloorthalidon (40/12,5 mg en 40/25 mg) bij patiënten met essentiële hypertensie graad 2 of 3, die na 4 weken van enkelblinde monotherapie met TAK-496 40 mg niet de streefwaarde voor de bloeddruk hebben bereikt. De patiënt moet essentiële hypertensie graad 2 of 3 hebben die onvoldoende is gereguleerd, zoals gedefinieerd op basis van de gemiddelde, zittende, klinische systolische dal-bloeddruk:

- ≥ 160 tot ≤ 180 mmHg bij patiënten die in de 14 dagen vóór bezoek 1 geen antihypertensieve medicatie kregen
- ≥ 150 tot ≤ 170 mmHg bij patiënten die 1 antihypertensivum gebruiken bij bezoek 1
- ≥ 140 tot ≤ 160 mmHg bij patiënten die 2 antihypertensiva gebruiken bij bezoek 1

Ongeveer 390-405 patiënten (130-135 per arm) worden gerandomiseerd naar een van

de drie armen met actieve behandeling in ongeveer 130 Europese centra. De patiënten worden ongeveer 4 weken voor de inclusie in een 4 weken durende, enkelblinde behandelperiode met 40 mg TAK-491(dag -28 tot dag -1) gescreend. Direct voorafgaand aan deze enkelblinde behandelperiode met 40 mg TAK-491als monotherapie nemen alle patiënten deel aan een 2 weken durende, enkelblinde, placebo-run-inperiode (dag -42 tot dag -29). Patiënten die bij bezoek 1 antihypertensieve medicatie gebruiken, moeten deelnemen aan een additionele uitwasperiode van 1-2 weken (dag -56 of -49 tot dag -42), voor de wash-out van hun eerder gebruikte bloeddrukverlagende geneesmiddelen. Patiënten die 2 antihypertensiva gebruiken, moeten op dag -56 stoppen met het geneesmiddel dat het langste werkt, en vervolgens op dag -49 met het tweede geneesmiddel. Patiënten die 1 antihypertensivum gebruiken, moeten op dag -49 stoppen (tenzij dit geneesmiddel chloorthalidon of amlodipine is, waarmee op dag -56 moet worden gestopt). Alle patiënten die eerder al bloeddrukverlagende medicatie gebruikten, dienen minimaal 7 geneesmiddelvrije dagen te hebben vóór de start van de placebo-run-inperiode. Patiënten die in de 14 dagen vóór bezoek 1 geen bloeddrukverlagende medicatie hebben gebruikt, kunnen met de placebo-run-inperiode beginnen zodra alle relevante inclusie- en exclusiecriteria, inclusief laboratoriumuitslagen, zijn geverifieerd. Patiënten die andere verboden geneesmiddel gebruiken moeten daarmee stoppen op dag -42. De patiënten die in aanmerking komen voor de enkelblinde behandelperiode met 40 mg TAK-491als monotherapie (na de placebo-run-inperiode een 24-uurs gemiddelde systolische bloeddruk [SBP] bij ambulante bloeddrukmeting [ABPM] van 140-175 mmHg met inbegrip van een klinische, zittende SBP-meting van 160-190 mmHg inclusief), worden daarna 4 weken behandeld met 40 mg TAK-491. Patiënten die na 4 weken monotherapie met 40 mg TAK-491 niet de bloeddrukstreefwaarde hebben bereikt (gedefinieerd als zittende, klinische dal-SBP $\geq$ 140 mmHg), worden op dag 1 in een verhouding van 1:1:1 gerandomiseerd naar dubbelblinde behandeling met TAK-491 40 mg alleen, TAK-491CLD 40/12,5 mg of TAK-491CLD 40/25 mg voor 8 weken. Patiënten die na 4 weken enkelblinde monotherapie met 40 mg TAK-491de bloeddrukstreefwaarde wel hebben bereikt, komen niet in aanmerking voor randomisering en worden uit het onderzoek genomen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Innemen van onderzoeks medicatie.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten waarvan de bloeddruk niet onder controle te krijgen is met TAK-491 40 mg monotherapie zullen worden ingeschreven omdat deze patiënten waarschijnlijk meer zullen profiteren van de toevoeging van een tweede antihypertensivum, in dit geval de potente diureticum chloorthalidon, om de gewenste bloeddrukwaarde te bereiken. Aanvang van de combinatiebehandeling in deze ongecontroleerde patiënten is in overeenstemming met hypertensie-richtlijnen.

De uitsluitingscriteria voor het onderzoek waarborgen dat personen met significante co-morbiditeit (bijv. ernstige hart-en vaatziekten of ernstige nierziekte) die mogelijk in gevaar kunnen komen door deelname aan het onderzoek zijn uitgesloten. Daarnaast wordt het serum creatinine wordt gedurende de gehele studie. De begeleiding voor het beheer, de intrekking en de follow-up van patiënten met een creatinine verhogingen wordt verstrekt in Sectie 9.1.8.2 van het protocol. De veiligheid van de patiënt wordt benadrukt door een gegradeerde bloeddruk toegangscriteria gerelateerd aan een aantal antihypertensiva die door de patient worden gebruikt, waardoor de kans op significante terugkerende hypertensie te reduceren, gevolgd door het onthouden van iedere medicatie gedurende de wash-out periode. Als de patiënt twee bloeddrukverlagende medicijnen gebruikt, zal da onthouding van medicatie worden ingezet door het stoppen van de langer werkende medicatie als eerste. Vanwege de lange halfwaardetijd van chloorthalidon en amlodipine, zal een wash-out periode van 2 weken voor de start van de placebo inlooperperiode vereist zijn. Patiënten zullen ook thuis hun bloeddruk bepalen gedurende de studie. Ten slotte zijn terugtrekcriteria duidelijk gedefiniëerd voor patiënten bij wie de bloeddruk bepaalde drempels overschrijdt.

Contactpersonen

Publiek

Takeda

61 Aldwych
London, WC2B 4AE
GB

Wetenschappelijk

Takeda

61 Aldwych
London, WC2B 4AE
GB

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)

- De patiënt heeft hypertensie die niet afdoende gereguleerd is (klinische, zittende dal-SBP ≥ 140 mmHg met 1 tot 3 bloeddrukverlagende middelen).
- De patiënt heeft klinische laboratoriumwaarden (klinische chemie, hematologie en urineonderzoek) binnen de referentiewaarden van het onderzoekslaboratorium en de onderzoeker vindt de uitkomsten niet klinisch relevant voor uitsluiting van deelname aan het onderzoek in deze hypertensiepopulatie.
- De patiënt is bereid om te stoppen met de huidige bloeddrukverlagende medicatie op dag -49 (of dag -56 als de patiënt amlodipine of chloorthalidon gebruikt).
- De patiënt moet een postplacebo run-in 24 uren gemiddelde SBP door ABPM hebben van 140 tot 175 mmHg inclusief, en een klinische, zittende SBP van 160 tot 190 mmHg inclusief (het gemiddelde van 3 zittende dalwaarden op dag -29) om in aanmerking te komen voor deelname aan de 4 weken durende testperiode met enkelblinde TAK-491 monotherapie.
- De patiënt heeft na 4 weken enkelblinde behandeling met TAK-491 40 mg op dag -1 (voor randomisering naar de dubbelblinde behandeling) de bloeddrukstreefwaarde niet bereikt (gedefinieerd als klinische, zittende dal-SBP ≥ 140 mmHg of ≥ 130 mmHg voor patiënten met diabetes of nierziekte).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- De patiënt heeft secundaire hypertensie van welke etiologie dan ook (bijvoorbeeld vasculaire nierziekte, feochromocytoom, syndroom van Cushing).
- De patiënt heeft een recente anamnese (in de afgelopen 6 maanden) van myocardinfarct, hartfalen, instabiele angina pectoris, coronaire bypassoperatie, percutane coronaire interventie, hypertensieve encefalopathie, cerebrovasculair accident, persisterend of permanent atriumfibrilleren of TIA (transient ischaemic attack).
- De patiënt heeft een klinisch significante prikkelgeleidingsstoornis (bijvoorbeeld derdegraads atrioventriculair blok, sick sinussyndroom).
- De patiënt heeft bij screening een ernstige nierinsufficiëntie of nierziekte (geschatte

glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m².

- De patiënt heeft bij screening slecht gereguleerde diabetes mellitus type 1 of 2 (hemoglobine A1c [HbA1c] > 8,5%).
- De patiënt heeft tijdens de wash-out/placebo run-inperiode een gemiddelde van 3 klinische, zittende, dalbloeddrukwaarden boven 190 mmHg systolisch en/of 115 mmHg diastolisch.
- De patiënt heeft tijdens de enkelblinde monotherapieperiode een gemiddelde van 3 klinische, zittende, dalbloeddrukwaarden boven 180 mmHg systolisch en 110 mmHg diastolisch.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	26-09-2011
Aantal proefpersonen:	28
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	TAK-491
Generieke naam:	Azilsartan Medoxomil met Chorthalidone vaste dosecombinatie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-06-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-09-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-09-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-10-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-11-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-12-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-12-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	02-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen

(Wijchen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-10-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen
(Wijchen)

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
Ander register	00
EudraCT	EUCTR2011-000220-16-NL
CCMO	NL36272.072.11