

Multicenter, geblindeerd, gerandomiseerd fase 3 onderzoek met parallelle groepen met aprocitentan bij proefpersonen met resistente hypertensie.

Gepubliceerd: 21-06-2018 Laatst bijgewerkt: 10-01-2025

De primaire doelstelling van het onderzoek is het bloeddrukverlagende effect van aprocitentan aantonen wanneer het wordt toegevoegd aan de zorgstandaard bij proefpersonen met echte resistente hypertensie. De secundaire doelstellingen van het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Hartritmestoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48671

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PRECISION

Aandoening

- Hartritmestoornissen
- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

Hoge bloeddruk die ongevoelig blijkt voor drie of meer bloeddrukverlagende middelen, Resistentie hypertensie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Idorsia Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Bedrijf

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: aprocitantan, Bloeddrukverlaging, Resistente hypertensie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De wijziging in week 4 van de dubbel blinde behandeling t.o.v. baseline voor de gemiddelde zittende systolische bloeddruk, gemeten met een geautomatiseerde kantoor bloeddrukmeter (Automated office blood pressure measurement AOBPM).

Secundaire uitkomstmaten

De wijziging in week 40 t.o.v. week 36 (d.w.z. start van de dubbel blinde ontwenningperiode) voor gemiddelde zittende systolische bloeddruk, gemeten met AOBPM.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hypertensie is een "stille" moordenaar die zelden symptomen veroorzaakt. Hypertensie wordt bij volwassenen gedefinieerd door systolische / diastolische bloeddruk $\geq 140/90$ mmHg. Deze aandoening vertegenwoordigt een belangrijk probleem voor de volksgezondheid, omdat het bijdraagt aan vasculaire en renale morbiditeit, cardiovasculaire mortaliteit en economische belasting.

Ondanks de huidige kennis over de behandeling van hypertensie en de beschikbaarheid van diverse effectieve antihypertensiva, blijft hypertensie bij veel patiënten onvoldoende onder controle. Een aantal van deze ongecontroleerde patiënten hebben zogenaamde "resistente hypertensie" of "moeilijk te reguleren hypertensie", wat wordt gedefinieerd als ongecontroleerde bloeddruk bij patiënten die zich houden aan levensstijl aanpassingen en aan een regime van drie of meer antihypertensiva uit verschillende farmacologische klassen, waaronder een diureticum, bij afwezigheid van secundaire oorzaak van

hypertensie.

De geschatte prevalentie van resistente hypertensie varieert van 2 tot 30% van de hypertensieve populatie. Dit brede bereik van de schatting is voornamelijk te danken aan de verschillende informatiebronnen (bijv. verzekeringsgegevens, registers, goed gecontroleerde therapeutische klinische studies). Het is niet altijd duidelijk uit deze rapporten of de prevalentie van "schijnbare" of "echt" resistente hypertensie is.

Een typerend kenmerk van de meeste patiënten met "echte" resistente hypertensie is hun complexe medische toestand.

In vergelijking met de hypertensieve populatie zijn resistente hypertensiepatiënten waarschijnlijk ouder (> 75 jaar), van zwarte afkomst, hebben een hogere body mass index, albuminurie, verminderde nierfunctie, zelfgerapporteerde comorbiditeiten van diabetes mellitus, coronaire hartziekte en slaapapneu. Chronische nierziekte en diabetes mellitus versterken met name de kwetsbaarheid van de resistente hypertensie en verhogen de complexiteit van behandeling van resistente hypertensie. Bovendien is bij patiënten met resistente hypertensie het risico op cardiovasculaire gebeurtenissen veel hoger dan in de rest van de hypertensieve populatie. Dit werd consistent getoond in verschillende omstandigheden (d.w.z. klinische onderzoeken, observationele onderzoeken en internationale registers) waarbij resistente hypertensie vergeleken werd met niet-resistente hypertensiepatiënten. Daarom is het belangrijk om de bloeddruk in de populatie met resistente hypertensie onder controle te houden.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van het onderzoek is het bloeddrukverlagende effect van aprocitentan aantonen wanneer het wordt toegevoegd aan de zorgstandaard bij proefpersonen met echte resistente hypertensie.

De secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn:

- aantonen dat het effect van aprocitentan op de bloeddruk duurzaam is wanneer het wordt toegevoegd aan de zorgstandaard bij proefpersonen met echte resistente hypertensie.
- de langdurige veiligheid en verdraagbaarheid van aprocitentan evalueren bij proefpersonen met echte resistente hypertensie gedurende een behandeling van 48 weken.

Overige doelstellingen:

- evaluatie van plasma concentraties aprocitentan na 4 weken behandeling.
- evaluatie van de activiteit van het endothelin systeem en het effect van aprocitentan op micro- en macrovasculaire complicaties.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, geblindeerd, gerandomiseerd fase 3 onderzoek met parallelle groepen met aprocitentan bij proefpersonen met resistente hypertensie.

De verwachting is dat ongeveer 4000 proefpersonen worden gescreend, zodat ongeveer 1500 proefpersonen met de diagnose resistent hypertensie worden ingesloten in de enkel blinde inlooperperiode met placebo en uiteindelijk 600 proefpersonen worden gerandomiseerd. De verwachting is dat in totaal 560 proefpersonen het dubbel blinde behandeldeel (week 4) voltooien en tenminste 380 proefpersonen in het dubbel blinde ontwenningdeel worden opgenomen (week 36). De verwachting is dat tenminste 300 proefpersonen het ontwenningdeel voltooien (week 48).

Het onderzoek bestaat uit vier perioden: een screeningperiode, een inlooperperiode met placebo, een gerandomiseerde behandelperiode en een periode voor follow up van de veiligheid.

De screening periode duurt 4 à 12 weken. De screeningperiode is bedoeld om proefpersonen met resistente hypertensie te selecteren en de diagnose van echte resistente hypertensie te bevestigen.

Tijdens deze periode wordt de achtergrondbehandeling met antihypertensiva (met uitzondering van bètablokkers) van proefpersonen gestandaardiseerd door over te schakelen op een vaste combinatie van een calciumkanaalblokker, een angiotensinereceptorblokker en een diureticum.

Run-in periode met placebo: Deze enkelblinde periode duurt 4 weken. Tijdens die periode wordt voor alle proefpersonen placebo toegevoegd aan de gestandaardiseerde achtergrondbehandeling met antihypertensiva. Deze periode is bedoeld om te bevestigen dat de bloeddruk nog steeds niet onder controle is, ondanks toediening van placebo gedurende 4 weken.

Gerandomiseerde behandelperiode: Deze periode duurt 48 weken. Deze periode is bedoeld om de primaire en secundaire doelstellingen van het onderzoek te evalueren.

Deze periode bestaat uit 3 opeenvolgende delen:

- in het eerste dubbelblinde deel van 4 weken worden de proefpersonen in een verhouding van 1:1:1 gerandomiseerd naar 25 mg aprocitentan, 12,5 mg aprocitentan of placebo;
- in het tweede enkel blinde deel van 32 weken krijgen alle proefpersonen 25 mg aprocitentan;
- in het derde dubbel-blinde ontwenningdeel van 12 weken worden de proefpersonen in een verhouding van 1:1 opnieuw gerandomiseerd naar 25 mg aprocitentan of placebo.

De follow-up periode voor de veiligheid start op de dag na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling en eindigt tenminste 30 dagen erna.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Gedurende de screening periode krijgen proefpersonen gestandaardiseerde anti-hypertensiva. In de run-in periode krijgen alle proefpersonen placebo (enkel blind). Tijdens visite 4 worden proefpersonen gerandomiseerd naar aprocitentan 12.5 mg, aprocitentan 25 mg of placebo in een 1:1:1 ratio. Eind het einde van de dubbel blinde periode (Week 4) krijgen alle proefpersonen 25 mg aprocitentan.

Inschatting van belasting en risico

Op basis van het werkingsmechanisme van een aprocitentan, de huidige niet-klinische gegevens en klinische gegevens van de fase 1-onderzoeken en de fase 2-studie bij volwassen proefpersonen met essentiële hypertensie op monotherapie, wordt verwacht dat aprocitentan de bloeddruk van proefpersonen die deelnemen aan deze studie op een duurzame en veilige manier verlaagt. Tijdens de studie zullen de proefpersonen zorgvuldig worden gevolgd tijdens regelmatige bezoeken op in hypertensie gespecialiseerde afdelingen, gedurende maximaal 68 weken. Alle metingen (bijv. bloeddrukmeting, bloedafname, elektrocardiogram [ECG]) maken deel uit van de routinematige zorgstandaard voor proefpersonen met resistente hypertensie, hoewel de frequentie in het onderzoek mogelijk hoger is. De meest invasieve procedure die bij elk bezoek wordt herhaald, is bloedafname.

Een onafhankelijke gegevenscontrolecommissie (IDMC, Independent Data Monitoring Committee) heeft de algemene verantwoordelijkheid voor het veilig stellen van de belangen van proefpersonen door toezicht te houden op de verhouding tussen voordelen en risico's en door de aangewezen aanbevelingen te geven op basis van alle gemelde gegevens. Hierdoor garandeert de IDMC dat het onderzoek wordt uitgevoerd met inachtneming van de hoogste wetenschappelijke en ethische normen. De IDMC zal volledig operationeel zijn voordat de eerste proefpersoon in het onderzoek wordt opgenomen. De samenstelling en werking van de IDMC worden beschreven in het IDMC charter.

Een onafhankelijke Klinisch Eindpunt Committee beoordeelt en bevestigt op geblindeerde wijze alle gemelde gevallen van Major Advers Cardiac Events.

Contactpersonen

Publiek

Idorsia Pharmaceuticals

Hegenheimermattweg 91
Allschwil 4123
CH

Wetenschappelijk

Idorsia Pharmaceuticals

Hegenheimermattweg 91
Allschwil 4123
CH

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)

Screeningcriteria

Getekend en gedateerd ICF voor elke studiegerelateerde procedure

In dit onderzoek worden volwassen mannelijke en vrouwelijke proefpersonen van > 18 jaar opgenomen die RHT hebben. RHT wordt gedefinieerd als:

Gemiddelde zittende systolische BP (SiSBP, sitting systolic blood pressure) $\geq$ 140 mmHg, gemeten met geautomatiseerde bloeddrukmeting in de praktijk (AOBPM, automated office blood pressure measurement) zonder toezicht, ondanks een achtergrondbehandeling met antihypertensieve medicatie van ten minste 3 verschillende farmacologische klassen (waaronder een diureticum) gedurende ten minste 4 weken vóór het screeningbezoek (bezoek 1). Bètablokkers worden niet beschouwd als achtergrondbehandeling met antihypertensieve medicatie.

Deelnamecriteria voor de inlooperperiode

Proefpersonen bij wie de diagnose RHT is bevestigd en die een gestandaardiseerde achtergrondbehandeling met antihypertensiva volgen gedurende ten minste 4 weken worden opgenomen in de inlooperperiode met placebo als hun gemiddelde SiSBP dalwaarde $\geq$ 140 mmHg is, zoals gemeten met AOBPM.

Randomisatiecriteria

Proefpersonen die de inlooperperiode voltooiden zonder de dosis van de gestandaardiseerde achtergrondbehandeling met antihypertensiva te wijzigen en die een gemiddelde SiSBP dalwaarde van $\geq$ 140 mmHg hebben, zoals gemeten met AOBPM, worden gerandomiseerd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- schijnbare RHT/pseudo RHT als gevolg van het wittejasseneffect, medische

inertie, slechte therapietrouw of secundaire oorzaken van hypertensie (met uitzondering van slaapapneu);

- bevestigde ernstige hypertensie (graad 3): gemiddelde SiSBP $\geq$ 180 mmHg en/of zittende diastolische bloeddruk (SiDBP) $\geq$ 110 mmHg, gemeten met AOBPM op twee verschillende tijdstippen.

- Zwangere en lacterende subjecten

- Klinisch significante onstabiele cardiale ziekten in de mening van de onderzoeker

- Ernstige nier insufficiëntie

- NT-proBNP $\geq$ 500 pg/mL

- Elke gekende factor, ziekte of klinisch relevante medische of chirurgische condities die in de mening van de onderzoeker een risico zijn voor het subject, interfereren met de behandeling compliance, studie uitvoering of interpretatie van de resultaten

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	29-11-2018
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	aprocitentan

Generieke naam:	aprocitentan
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Exforge HCT
Generieke naam:	amlodipine/valsartan/hydrochloorthiazide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2021
Soort:	Amendement

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	EUCTR2017-004393-33-NL
CCMO	NL65338.018.18

Resultaten

Einddatum onderzoek: 25-04-2022

Datum resultaten gemeld: 08-05-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900