

Onderzoek naar de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid en de juiste dosering van XXB750 bij patiënten met resistente hoge bloeddruk.

Gepubliceerd: 29-09-2022 Laatste bijgewerkt: 21-12-2024

In dit fase II onderzoek wordt de veiligheid, verdraagbaarheid, werkzaamheid en juiste dosering van XXB750 onderzocht bij patiënten met resistente hypertensie. Zie protocol p. 18.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53418

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CXXB750B12201

Aandoening

- Vasculaire hypertensieaandoeningen

Synoniemen aandoening

bloeddruk boven de streefwaarde ondanks behandeling met 3 of meer bloeddrukverlagende middelen, therapieresistente hypertensie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma B.V. (sponsor/verrichter van dit onderzoek)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: juiste dosering, Resistente hypertensie, XXB750

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering in gemiddelde 24-uurs SBD na 12 weken (van baseline tot week 12) voor de verschillende doseringen XXB750.

Secundaire uitkomstmaten

- Verandering in gemiddelde 24-uurs SBD na 12 weken met de hoogste dosering XXB750
- Gemiddelde van veranderingen ten opzichte van baseline op gemiddelde 24-uurs SBP in week 9 en in week 12
- Het percentage patienten dat de bloeddruk streefwaarde bereikt bij week 12 (gedefinieerd als gemiddelde 24-uurs SBD <130 mmHg and gemiddelde 24-uurs DBD < 80 mmHg).
- Veiligheid en verdraagbaarheid van XXB750: bijwerkingen, veiligheidslaboratoriumtests, ECG, vitale functies bij einde behandeling en einde studie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hypertensie is een belangrijke risicofactor voor hart -en vaatziekten en draagt aanzienlijk bij aan cardiovasculaire (CV) mortaliteit en morbiditeit en andere eindorgaanschade zoals retinopathie en nefropathie. De prevalentie van hypertensie neemt wereldwijd toe als gevolg van de vergrijzing van de bevolking en toename van risicofactoren voor levensstijl. Ondanks de beschikbaarheid van veel effectieve antihypertensiva met verschillende werkingsmechanismen, ervaart

een aanzienlijk deel van de hypertensieve patiënten therapieresistente hypertensie (rHTN). Vergeleken met patiënten met gecontroleerde hypertensie hebben patiënten met rHTN 27% meer kans om het samengestelde eindpunt van niet-fataal myocardiinfarct, niet-fatale beroerte of overlijden door alle oorzaken te ervaren en 47% meer kans op (cardiovasculair) overlijden. Ongeacht de klasse antihypertensiva die gebruikt wordt ervaren rHTN patiënten veel bijwerkingen van de vele middelen die zij gebruiken. Er blijft een aanzienlijke behoefte aan het ontwikkelen van nieuwe klassen van antihypertensiva met een verbeterde werkzaamheid ten opzichte van de bestaande therapeutische middelen, bij voorkeur om de polyfarmacie bij deze patiënten te minimaliseren.

Een fysiologisch systeem dat bijdraagt aan het handhaven van de bloeddruk is het natriuretisch peptide (NP)-systeem. XXB750 is een human monoklonaal antilichaam, dat de NPR1 receptor aanzet tot activiteit. XXB750 bindt selectief op NPR1 en heeft een lange halfwaardetijd. Gebaseerd op het werkingsmechanisme, de lange halfwaardetijd en de significante bloeddrukverlaging gezien in preklinisch onderzoek en onderzoek in gezonde vrijwilligers zou XXB750 een innovatief en belangrijke therapeutische optie kunnen zijn voor behandeling van patiënten met rHTN (met minder hormonale en metabole bijwerkingen dan de beschikbare therapieën en een voordeel m.b.t. therapietrouw door een éénmalige injectie). In dit fase II onderzoek wordt de veiligheid, verdraagbaarheid, werkzaamheid en juiste dosering van XXB750 onderzocht bij patiënten met rHTN.

Zie p. 18-23 van het studieprotocol.

Doel van het onderzoek

In dit fase II onderzoek wordt de veiligheid, verdraagbaarheid, werkzaamheid en juiste dosering van XXB750 onderzocht bij patiënten met resistente hypertensie.

Zie protocol p. 18.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, gerandomiseerde, dubbel geblindeerde, placebo-gecontroleerde fase II studie om de werkzaamheid, veiligheid, verdraagbaarheid, en juiste dosering van XXB750 in rHTN te onderzoeken. De totale studieduur is 23 weken en bestaat uit de volgende 4 perioden:

- screeningsperiode van ca. 7 dagen
- een voor de deelnemer geblindeerde (enkel-blind) placebo-gecontroleerde run-in periode van circa 2 weken (éénmalige placebo injectie s.c.)
- een dubbel geblindeerde, placebo-gecontroleerde behandelperiode van ca. 12 weken.
- een follow-up periode van ca. 8 weken.

Ongeveer 170 deelnemers zullen gerandomiseerd worden. De deelnemers worden verdeeld in 2 groepen:

- groep 1 (ca. 68 deelnemers): worden gerandomiseerd op placebo, XXB750 30mg (dosering 1), XXB750 60 mg (dosering 2), XXB750 120 mg (dosering 3) in een verhouding 1:1:1:1. Deelnemers krijgen 3x een maandelijkse injectie in de behandelperiode.
- groep 2 (ca 102 deelnemers): worden gerandomiseerd op placebo, XXB750 30mg (dosering 1), XXB750 60 mg (dosering 2), XXB750 120 mg (3x een maandelijkse injectie in de behandelperiode) of XXB750 120 mg voor 1x een maandelijkse injectie, gevolgd door 2x een maandelijkse injectie van XXB750 240mg (dosering 4) (in een verhouding van 1:1:1:2).

Zie p. 27-31 van het studieprotocol (en figuur 1.1).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Run-in periode: single-blind placebo injectie s.c. Behandelperiode: 3x een maandelijkse s.c. injectie met placebo of XXB750 XXB750 in 4 verschillende doseringen: - XXB750 30 mg (dosering 1) - XXB750 60 mg (dosering 2) - XXB750 120 mg (dosering 3) - XXB750 120 mg bij randomisatie gevolgd door 240 mg XXB750 bij week 4 en week 8 . Zie p. 40-41 van het studieprotocol.

Inschatting van belasting en risico

Van alle deelnemers aan de studie wordt verwacht dat ze profiteren van intensieve monitoring van hun bloeddruk en algehele gezondheid terwijl ze de maximaal getolereerde triple-achtergrond antihypertensieve therapie voor hun rHTN krijgen. Tachtig procent van de deelnemers krijgt een extra bloeddrukverlagend middel (XXB750) in een poging om hun bloeddruk beter onder controle te houden. De overige deelnemers zullen worden behandeld met placebo en de duur van hun behandeling met placebo zal tot een minimum worden beperkt, om het wetenschappelijke doel van het onderzoek te bereiken. Desalniettemin is de omvang van dit potentiële voordeel op dit moment onbekend en dit is de belangrijkste reden voor het uitvoeren van dit onderzoek.

Belasting door studiebezoeken en verrichtingen.

- Een bloedafname kan wat pijn doen en/of een bloeditstorting veroorzaken.
- 24-uurs bloeddrukmeting: tijdens de draagbare bloeddrukmeting wordt de band van de meter 2 tot 3 keer per uur opgeblazen, ook *s nachts. Dit kan de nachtrust verstoren.

Mogelijke bijwerkingen van XXB750

- Er kunnen nu nog onbekende bijwerkingen van XXB750 zijn.
- Daling in bloeddruk en de daarbij behorende bijwerkingen: duizeligheid, licht gevoel in het hoofd of flauwvallen.
- Een tijdelijke verhoging van de hartslag door XXB750 werd waargenomen tijdens

onderzoek bij apen.

- Allergische reacties op XXB750
- Reactie op de plaats van injectie van de onderzoeksmedicatie: dit kan jeuk, pijn, uitslag, roodheid, gevoeligheid, bloedinkjes of zwelling of andere reacties rond de plaats van injectie veroorzaken.

Zie p. 21-23 van het studieprotocol.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

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)

- Personen vanaf 18 jaar en ouder
- Therapieresistente hypertensie bij screening (visite 1) gedefinieerd als een gemiddelde systolische bloeddruk (SBD) ≥ 140 mmHg (zittend, gemeten in het onderzoekscentrum) ondanks stabiel (tenminste 4 weken) gebruik van een optimale of maximaal tolereerbare dosis van drie of vier antihypertensiva van verschillende klassen (inclusief een ACEi/ARB, langdurig werkend calciumantagonist en diureticum).
- Gemiddelde 24-uurs SBD ≥ 135 mmHg (gemeten met een draagbare bloeddrukmeter) aan het einde van de run-in-periode tijdens gebruik van een optimale of maximaal tolereerbare dosis van antihypertensiva; ACEi/ARB, langdurig werkend calciumantagonist (of een geschikt alternatief in het geval van intolerantie per inclusie criterium) en diureticum.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Proefpersonen met de volgende bloeddruk op de opgegeven tijdstippen:
 - a. Office msSBP < 140 mmHg bij Visit 20 OF
 - b. Office msSBP ≥ 180 mmHg of office msDBP ≥ 110 mmHg bij het einde van het inloopbezoek (Bezoek 30) OF
 - c. 24-uurs gemiddelde SBP > 170 mmHg of 24-uurs gemiddelde DBP > 105 mmHg gemeten met ABPM bij het einde van de inloop (Bezoek 30).
- Bekende voorgeschiedenis van secundaire hypertensie (matige tot ernstige obstructieve slaapapneu zonder CPAP-therapie (gezichtsmasker of neusapparaat), renovasculair hypertensie, primair aldosteronisme, feochromocytoom, syndroom van Cushing, aorta coarctatie of andere oorzaak van secundaire hypertensie).
- Geschatte GFR < 30 ml / min / $1,73$ m² met behulp van CKD-Epi-vergelijking bij screening (bezoek 1) of bij bezoek aan het einde van de inloop (bezoek 30).
- Serumkalium $> 5,0$ mmol/l (of gelijkwaardige plasmakaliumwaarde) bij screening of einde-van-run-in bezoek (Bezoek 30).
- Huidige therapie met een mineralocorticoïde receptorantagonist (MRA) of sacubitril/valsartan, kreeg een MRA of sacubitril/valsartan binnen de 4 weken voorafgaand aan screening.
- Klinisch significante hartritmestoornissen (bijv. ventriculaire tachycardie), hooggradige AV blok (bijv. Mobitz type II en derdegraads AV-blok bij afwezigheid van een pacemaker) binnen 6 maanden van screening volgens het oordeel van de onderzoeker.
- Het ontvangen van meer dan 4 antihypertensiva.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	15-03-2023
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	XXB750
Generieke naam:	XXB750

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-09-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-01-2023
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
Kamer G4-214
Postbus 22660
1100 DD Amsterdam
020 566 7389
mecamc@amsterdamumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-07-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 08-08-2023
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	EUCTR2021-005738-41-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05562934
CCMO	NL82328.018.22