

Final Study Report

Study Title: Open label dosistitratie van lisinopril bij kinderen tussen 1 en 18 jaar met hypertensie

EudraCT number: 2012-002927-14

Eudamed number: /

Study protocol code: AGO/2012/004

ClinicalTrial.gov identifier: NCT0 218 48 58

Sponsor: UGhent

National Coordinator/ Coordinating Investigator: prof. Dr. Johan Vande Walle

Funder: IWT-SBO 130033

Date of report: 16-DEC-2018

Name and signature Sponsor: Prof. dr. Johan Vande Walle

Date signature Sponsor: 18 Dec 2018

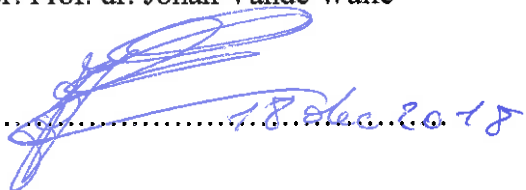


Table of content

1. Introduction	1
2. Objectives of the study	2
2.1 Primary objectives	2
2.2 Secondary objectives	2
3. Investigational Medicinal Product.....	2
4. Investigational Medical Device	5
5. Study Protocol Summary.....	5
5.1 Inclusion criteria.....	5
5.2 Exclusion criteria.....	5
5.3 Primary endpoint	6
5.4 Secondary endpoints.....	6
5.5 Procedures	6
5.6 Randomisation and blinding.....	8
6. Study analysis.....	8
7. Independent Ethics Committee and Competent Authority	9
8. Results	9
8.1 Subject enrollment and demographics.....	9
8.2 Study specific results	10
9. Safety.....	11
10. Protocol deviations	11
11. Discussion and overall conclusions.....	12
12. References	12

1. Introduction

Alhoewel volwassenen en kinderen met hypertensie vaak met dezelfde antihypertensiva worden behandeld, zijn er belangrijke verschillen tussen beide groepen. Hypertensie bij volwassenen is hoofdzakelijk primair terwijl bij kinderen secundaire hypertensie (ten gevolge van renale parenchymateuze of vasculaire en endocriene aandoeningen) op de voorgrond staat. In de weinige studies die reeds werden uitgevoerd bij kinderen werden angiotensine conversing enzyme-inhibitoren (ACE-inhibitoren) getest bij kinderen met primaire hypertensie. Dit komt echter niet overeen met de klinische praktijk waarbij de kinderen vooral met secundaire hypertensie kampen. Longitudinale studies hebben aangetoond dat milde bloeddrukverhoging bij kinderen, hypertensie op volwassen leeftijd tot gevolg kan hebben. De recentste richtlijnen, beschreven door Lurbe et al in 2009, raden aan om kinderen met graad I hypertensie (i.e. systolische en/of diastolische bloeddruk boven de 95 percentiele voor lengte, geslacht en leeftijd) te behandelen en waarden onder de 90 percentiele na te streven. Voor kinderen met een chronische nieraandoening zonder proteïnurie worden waarden onder de 75 percentiele nagestreefd, bij kinderen met een chronische nieraandoening met proteïnurie dienen waarden onder de 50 percentiele nagestreefd te worden. De studie van Benjamin et al leerde echter dat de diastolische bloeddruk als primair eindpunt dient te worden verkozen: het heeft minder fysiologische variabiliteit tussen verschillende metingen dan de systolische bloeddruk.

Lisinopril is één van de meest gebruikte ACE-inhibitoren. Ze veranderen het evenwicht tussen de vasoconstructieve, zoutretinerende en hypertrofe eigenschappen van angiotensine II én de vasodilaterende en natriuretische eigenschappen van bradykinine. Hierdoor spelen ze een belangrijke rol in de behandeling van volwassenen met chronische cardiovasculaire en renale aandoeningen. Gebaseerd op resultaten van volwassen studies, worden ACE-inhibitoren ook in de pediatrie gebruikt voor de behandeling van hypertensie.

Lisinopril wordt bij volwassenen éénmaal per dag gedoseerd. Het heeft een biologische beschikbaarheid van 0.25, de concentraties in het bloed worden niet beïnvloed door de inname van voeding, lisinopril ondergaat geen metabolisme en wordt onveranderd geëxcreteerd via de urine.

De eerste en enige farmacokinetische data van lisinopril bij kinderen werden aangeleverd door de studie van Hogg et al: hij concludeerde dat de farmacokinetiek bij kinderen deze bij volwassenen "benadert", maar er waren onvoldoende data om dit te staven. De geteste dosISRANGE voor deze studie was 0.1 tot 0.2mg/kg/dag. In deze studie worden de maximale concentraties behaald na 4 tot 6 uur, met voor elke leeftijdsgroep afzonderlijk een maximaal verschil van amper 4ng/ml tussen de concentratie op 4u en 6u na de toediening van lisinopril.

De huidige kennis van het middel op pediatrisch farmacodynamisch vlak beperkt zich tot de studie van Soffer et al. Conclusies over de dosis-responsrelatie waren in deze studie echter moeilijk te maken aangezien er met gewichtsklassen (in plaats van een individuele dosis aangepast aan gewicht, lengte of lichaamsoppervlakte) werd gewerkt. De geteste dosISRANGE voor deze farmacodynamische studie was 0.02 tot 0.6mg/kg/dag .

Voorgenoemde studies van Hogg en Soffer zijn uitgevoerd bij borderline hypertensie-patiënten zonder enige comorbiditeit, waardoor dus de populatie die het geneesmiddel het meest nodig heeft, wordt uitgesloten . Er werd geen optitrering van de therapie uitgevoerd en er werd geen rekening gehouden met etiologie of therapiecompliance voor de interpretatie van de resultaten. Er werd geen verklaring gezocht waarom de bloeddruk bij een groot percentage niet binnen normale waarden kon worden gebracht; ook al waren het patiënten met een milde hypertensie.

Deze studie zal dus de werkzaamheid en veiligheid van lisinopril evalueren bij kinderen van 1 tot 18 jaar met zowel primaire of secundaire hypertensie. Dit benadert de patiëntenpopulatie in de klinische praktijk. Na raadpleging van de clinicaltrials.gov database blijkt dat een dergelijke studie bij kinderen momenteel niet wordt uitgevoerd.

2. Objectives of the study

2.1 Primary objectives

Het primair objectief is nagaan of we de targetbloeddruk kunnen bereiken met een gepersonaliseerde optitrering van de dosis lisinopril.

2.2 Secondary objectives

Een secundair objectief is nagaan of er een invloed is van gewicht, lengte, BMI, leeftijd, geslacht of pubertaire ontwikkeling op de plasmaconcentraties.

3. Investigational Medicinal Product

Samenstelling en dosering:

Zestril, lisinopril-anhydraat.

Magistrale bereiding door de ziekenhuisapotheek, waarbij de dosis wordt berekend op basis van het gewicht, tot op 0.1mg nauwkeurig.

Registratiehouder: Zestril: NV Astra Zeneca SA, B -1180 Brussel.

Verdeler: Ziekenhuisapothek, Universitair Ziekenhuis Gent

Verpakking: Iedere capsule zal individueel in een blisterpouch verpakt worden, die op hun beurt in een kartonnen omloopdoos zullen bewaard worden.

Toedieningsweg: Oraal. Voor de kinderen die geen capsules kunnen inslikken mogen de ouders de capsules openen en de inhoud mengen in 10ml water.

Bewaarcondities: Bewaren bij kamertemperatuur beneden 30°C.

Gekende bijwerkingen van het geneesmiddel:

De meest frequente ongewenste effecten van lisinopril zijn:

- Duizeligheid, hoofdpijn, diarree, vermoeidheid en misselijkheid.
- Droge hoest kan optreden bij een aanzienlijk percentage patiënten. Deze hoest verdwijnt evenwel snel na stopzetten van de therapie.

Andere minder frequente ongewenste effecten zijn:

- Orthostatische effecten met inbegrip van hypotensie, rash en asthenie.
- Patiënten met decompensatio cordis kunnen onder hoge doses lisinopril meer geneigd zijn symptomen geassocieerd met hypotensie (duizeligheid, syncope) en biochemische wijzigingen geassocieerd met verstoorde nierfunctie (hyperkaliëmie en verhoogd serumcreatinine) te vertonen, zoals kan verwacht worden met een ACE-inhibitor.
- Overgevoeligheid/angioneurotisch oedeem. Er werden enkele zeldzame gevallen van angioneurotisch oedeem van het gelaat, de extremiteiten, de lippen, de tong, de glottis en/of de larynx beschreven.

Bijwerkingen die zelden voorkwamen in de klinische studies of voorkwamen na het op de markt brengen van het geneesmiddel, omvatten:

- Cardiovasculair stelsel.
 - Myocardinfarct of cerebrovasculaire aandoening die mogelijk het gevolg kunnen zijn van een overdreven hypotensie bij patiënten met een hoog risico
 - Palpitaties.
 - Tachycardie.
- Spijsverteringsstelsel.
 - Abdominale pijn.
 - Droge mond.
 - Hepatitis (hepatocellulair of cholestatisch).

- Geelzucht.
- Zenuwstelsel.
 - Verandering in humeur.
 - Mentale verwarring.
- Huid.
 - Urticaria.
 - Diaphoresis.
- Urogenitaal stelsel
 - Uremie.
 - Oligurie/anurie.
 - Stoornis van de nierfunctie.
 - Acute nierinsufficiëntie.
 - Impotentie.

Een associatie van symptomen werd gerapporteerd waaronder:

Koorts, vasculitis, myalgie, arthralgie/arthritis, een positieve test op antinucleaire antilichamen, een verhoogde erythrocyten-sedimentatie-snelheid, eosinofilie en leucocytose. Rash, fotosensibiliteit of andere huidreacties kunnen optreden.

Klinische laboratoriumbevindingen:

De toediening van lisinopril ging zelden gepaard met klinisch belangrijke afwijkingen in de gebruikelijke laboratoriumparameters. Verhogingen van het bloedureumgehalte en het serumcreatinine, leverenzymen en serumbilirubine, die na staken van de toediening van lisinopril gewoonlijk reversibel waren, werden waargenomen. Geringe verlagingen van het hemoglobine en de hematocriet waren klinisch zelden belangrijk tenzij er tevens een andere oorzaak van anemie bestond. Hyperkaliëmie werd beschreven.

Teratogeniciteit

Zwangerschap is een contra-indicatie voor het gebruik van Zestril. Van zodra zwangerschap vastgesteld wordt moet de behandeling met Zestril stopgezet worden. Het is niet gekend of het gebruik tijdens het eerste trimester van de zwangerschap een negatieve invloed kan hebben op de foetus. Wanneer Zestril ingenomen werd tijdens een later stadium van de zwangerschap werden daarentegen verwickelingen gerapporteerd waaronder foetale hypotensie, nierinsufficiëntie en oligohydramnie. Hyperkaliëmie en schedel-hypoplasie werd waargenomen bij het gebruik van ACE-inhibitoren tijdens het tweede en derde trimester.

4. Investigational Medical Device

Niet van toepassing

5. Study Protocol Summary

Selectie studiepopulatie: 33 kinderen, tussen de leeftijd van 1 en 18 jaar met hypertensie (inclusief comorbiditeit) die een antihypertensieve behandeling nodig hebben.

5.1 Inclusion criteria

- Ouders of voogd van het kind moeten vrijwillig het informed consent-formulier tekenen vooraleer de start van de studie.
- Leeftijd tussen 1 en 18 jaar.
- Systolische en/of diastolische bloeddruk (gemiddelde van 3 metingen bij de zittende patiënt) >95^{ste} percentiele voor leeftijd, lengte en geslacht volgens "The fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents", bij een ambulante automatische bloeddrukcontrole.
- Bij kinderen ouder dan 6 jaar is het mogelijk een 24 uren bloeddrukmeting te verrichten en dient deze de diagnose hypertensie te bevestigen.
- Diagnostische uitwerking van verhoogde bloeddruk kon geen reversibele oorzaak aanduiden.

5.2 Exclusion criteria

Indien de patiënt aan één van de volgende criteria voldeed, werd hij/zij geëxcludeerd voor deelname aan de studie:

- Zwangerschap
- Meisjes die seksueel actief zijn kunnen enkel in de studie geïnccludeerd worden indien zij bereid zijn een adequate anticonceptie te gebruiken, tijdens en tot 30 dagen na de studie.
- Afwijkingen in het labo voor de start van de studie:
 - Hyperkaliëmie (serumkalium >5.3mmol/l)
 - Hemoglobine <8g/dl
 - Aspartaat aminotransferase en alanine aminotransferase >3x "upper limit of normal" (ULN)
 - Bilirubine >2x ULN
- Abnormaliteiten of ziekten in de mondholte die de vrijstelling of de absorptie van de medicatie zou kunnen beïnvloeden.
- Gekende overgevoeligheid voor ACE-inhibitoren
- Gekende lactose-intolerantie

- Voorgeschiedenis van angio-oedeem
- Unilaterale of bilaterale stenose van de arteria renalis
- Hartfalen (NYHA klasse II - IV)
- Coarctatio aortae in de voorgeschiedenis
- Concomitante medicatie:
 - Andere geneesmiddelen die inwerken op het renine-angiotensine- aldosteron-systeem
 - Lithium
 - Kaliumsparende diuretica
 - Kaliumsuppletie
 - Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen
 - Aspirine
 - Antidiabetische geneesmiddelen

5.3 Primary endpoint

- Belangrijkste eindpunten: bloeddruk, lisinoprilconcentraties

5.4 Secondary endpoints

- Variabelen
 - Proteïnurie
 - Renine
 - Aldosteron
 - Renine/aldosteronratio
 - Estimated glomerular filtration rate (eGFR)
 - $U_K / U_{Na} + U_K$ (als parameter voor mineralocorticoïd effect)
 - Fractionele excretie van Natrium (FeNa)
- Veiligheid
 - Spontaan gemelde adverse events
 - Ongewone/onverwachte veranderingen in bloeddruk of hartfrequentie
 - Serum: natrium, kalium, creatinine, bilirubine, aspartaat aminotransferase (AST) en alanine aminotransferase (ALT)
 - Perifeer bloedbeeld: hemoglobine, totaal aantal witte bloedcellen, eosinofielen, trombocyten

5.5 Procedures

Scenario 1: PROCEDURES / STUDIEVERLOOP VOOR KINDEREN DIE NOG NIET MET LISINOPRIL BEHANDELD WORDEN

Na het bespreken en ondertekenen van het informed consent, wordt als screening een anamnese, klinisch onderzoek, bloedonderzoek en urineonderzoek verricht. Conform de klinische praktijk wordt bij de kinderen > 6 jaar eveneens een 24uurs bloeddrukmeting verricht om 'white coat hypertension' uit te sluiten. Na controle van de inclusie- en exclusiecriteria kan met de studie worden gestart. De bloeddruk wordt bij de start van de studie aan beide armen gemeten. Indien er een klinisch belangrijk verschil is tussen de metingen van beide armen (≥ 10 mmHg in systolische bloeddruk en/of ≥ 5 mmHg in diastolische bloeddruk), wordt de arm met de hoogste meting gekozen voor de volgende metingen. Als er geen significant verschil is tussen beide armen, zal men de volgende metingen doen aan de niet-dominante arm. De eerste dosis lisinopril wordt in het ziekenhuis ingenomen. De dosis dient 's morgens tussen 7 en 9u met een beetje water te worden ingenomen. Voor de kinderen die geen capsules kunnen inslikken mogen de ouders de capsules openen en de inhoud mengen in 10ml water. Er wordt gedoseerd volgens individueel gewicht en niet volgens gewichtsklassen. Er wordt gestart met een dosis van 0.1mg/kg/dag PO en per maand wordt er opgetitreerd met 0.1mg/kg/dag tot een maximum van 0.4mg/kg/dag. Deze perorale dosis wordt aangepast (verminderd) bij kinderen met een nierinsufficiëntie waarbij de GFR <60ml/min (appendix E) volgens volgende richtlijn:

- >30ml/min: startdosis 0,05mg/kg/dag, titraties met +0,05mg/kg/dag. Maximum dosis: 0,2mg/kg/dag.
- 10-30ml/min: startdosis 0,025mg/kg/dag, titraties met +0,025mg/kg/dag. Maximum dosis: 0,1mg/kg/dag.
- <10ml/min: startdosis 0,0125mg/kg/dag, titraties met +0,0125mg/kg/dag. Maximum dosis: 0,05mg/kg/dag.

De titratie voor alle studiepatiënten wordt stopgezet bij symptomen van hypotensie (duizeligheid), als de target wordt bereikt, bij hyperkaliëmie, een onverklaarde stijging van het creatinine of bij renine >300pg/ml en aldosteron <10ng/dl. De bloeddruk wordt gemeten voor een volgende inname van het geneesmiddel. De verdere opvolging hangt af van de noodzaak tot verdere optitratie van de dosis lisinopril. We voorzien een window van 3 dagen voor de controles.

Voor de kinderen die dit wensen wordt een lokaal verdovende crème (met lidocaïne en prilocaïne) voorzien om aan te brengen op de arm/hand, voor de bloedafname. Deze crème werd goedgekeurd en geregistreerd voor kinderen vanaf 1 jaar. Bij de bloedafnames voor de lisinoprilconcentraties (visit 3, 5, 7 en 9) wordt een intraveneuze katheter geplaatst zodat zowel de bloedafname op tijdstip 0 en tijdstip 4u maar één prik vereisen.

Voor de patiënt met het maximaal aantal dosistitraties zal in totaal 28ml bloed afgenomen worden over een periode van 4 maanden. Hierbij worden de richtlijnen betreffende bloedafname bij kleine kinderen gerespecteerd.

Scenario 2: PROCEDURES / STUDIEVERLOOP VOOR KINDEREN DIE REEDS MET LISINOPRIL BEHANDELD WORDEN

Kinderen die reeds behandeld worden met lisinopril, kunnen in de studie geïnccludeerd worden als er voldoende gegevens van de periode voor de start van lisinopril (voornamelijk renine-aldosteronratio) voorhanden zijn. Na het bespreken en ondertekenen van het informed consent en na controle van de inclusie- en exclusiecriteria kan met de studie worden gestart. De bloeddruk wordt bij de start van de studie aan beide armen gemeten. Indien er een klinisch belangrijk verschil is tussen de metingen van beide armen (≥ 10 mmHg in systolische bloeddruk en/of ≥ 5 mmHg in diastolische bloeddruk), wordt de arm met de hoogste meting gekozen voor de volgende metingen. Als er geen significant verschil is tussen beide armen, zal men de volgende metingen doen aan de niet-dominante arm. Vermoedelijk zal de dosis waarmee de patiënt behandeld wordt, niet precies met onze dosering van 0.1; 0.2; 0.3 en 0.4mg/kg (of de aangepaste dosering voor kinderen met nierinsufficiëntie) overeenkomen. De dosis waarmee die patiënten in de studie zullen starten wordt herleid naar de standaarddosering die de huidige dosis het best benadert. De eerste dosis lisinopril binnen de studie wordt in het ziekenhuis ingenomen. De patiënten zullen dus starten bij visit 2, 4 of 6 en de dosistitratie gebeurt volgens bovengenoemde criteria.

5.6 Randomisation and blinding

Niet van toepassing. Het gaat om een open label studie

6. Study analysis

BEREKENING STEEKPROEFOMVANG

Met de conventionele therapie zal 10% van de patiënten de targetbloeddruk bereiken en kent 50% een verbetering. Het primaire doel van deze studie is met een gepersonaliseerde optitrering het bereiken van de targetlevels bij 30% van de patiënten en een verbetering bij 60% van de patiënten. Voor een power van 90% zijn hiervoor 33 patiënten nodig.

ANALYSE VAN DE STALEN

Op de bloedstalen zullen volgende analyses gebeuren:

- Hemoglobine, totaal aantal witte bloedcellen, eosinofielen, thrombocyten, natrium, kalium, chloor, bicarbonaat, creatinine, bilirubine, aspartaat aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), aldosteron, renine: labo klinische biologie UZ Gent
- Lisinoprilconcentratie: labo diergeneeskunde universiteit Gent

Op de urinestalen worden volgende analyses verricht per staal:

- Eiwit, creatinine, natrium, kalium en chloor: labo klinische biologie UZ Gent

STATISTISCHE ANALYSE

De statistische analyse zal enerzijds beschrijvend zijn. De farmacokinetische variabele is de plasmaconcentratie van lisinopril. De farmacodynamische variabelen zijn in eerste plaats de diastolische/systolische bloeddrukverlaging, in de tweede plaats het verdwijnen van proteïnurie. Het primair objectief is nagaan of we de targetbloeddruk kunnen bereiken met een gepersonaliseerde optitrering van de dosis lisinopril. Het resultaat is beschrijvend. Een secundair objectief is nagaan of er een invloed is van gewicht, lengte, BMI, leeftijd, geslacht of pubertaire ontwikkeling op de plasmaconcentraties. Dit zal nagegaan worden volgens passend lineair of nonlinear model.

7. Independent Ethics Committee and Competent Authority

OVERVIEW APPROVED DOCUMENTS		
Initial submission: <ul style="list-style-type: none"> - Protocol version 1.0, dd. 12-JUL-2012 - Protocol summary version 1 - ICF assent document, dd. 12-JUL-2012 - ICF informed consent, dd 12-JUL-2012 - Patient card 	Approval date Central EC: NA	Approval date FAMPH:20-SEP-2012
Resubmission after remarks EC: <ul style="list-style-type: none"> - Protocol, version 3.0, dd. 09-APR-2013 - ICF, dd 14-FEB-2013 - ICF assent, dd 14-FEB-2013 - Patient card 	Approval central EC: 10-JUL-2013	Approval date NA

8. Results

8.1 Subject enrollment and demographics

De studie was een monocentrische, interventionele open label studie waaraan 13 patiënten hebben deelgenomen. De eerste patiënt werd geïncludeerd op 25JUN2014 – “last patient last visit” vond plaats op 08MAY2017. Er waren geen studie drop-out's – alle patiënten volbrachten de studie.

Er werden 9 jongens en 4 meisjes in de studie geïncludeerd, met een minimumleeftijd van 23 maanden en een maximumleeftijd van 17 jaar en 6 maanden op moment van inclusie. 92% van de populatie was Kaukasisch, 8% Afrikaans. Twee van de dertien patiënten gebruikten al lisinopril bij includering in de studie. Drie van de dertien patiënten hebben chronische nierziekten. Twee van hen startten met een gereduceerde dosis van lisinopril omwille van lage GFR.

Er werden uiteindelijk geen 33 patiënten geïncludeerd zoals vermeld in het protocol. De studie kon pas laat van start gaan omwille van de strenge vereisten voor het bereiden van magistrale bereidingen in studieverband. De apotheek maakte een uitgebreide voorbereiding voor de magistrale bereiding van lisinopril, zoals gevraagd door het GMP-beleid; waardoor de studie met maanden vertraging van start kon gaan. Het bereiden van de lisinoprildosissen diende door specifiek gekwalificeerd personeel te gebeuren, met de nodige controles, wat ervoor zorgde dat dit zowel tijdrovend als heel mankrachtintensief bleek. Tegelijkertijd zijn de evoluties in de mogelijkheden van (pharmacokinetic and pharmacodynamic) modelling (door de Faculteit Farmaceutische Wetenschappen van onze Universiteit) dermate groot dat we – in overleg met het onderzoeksconsortium - beslisten om de studie te stoppen bij 13 patiënten en hun data te laten analyseren aan de hand van modelling. De resultaten van deze studie zal een leidraad zijn voor de volgende multicenter studies met lisinopril die nu worden voorbereid.

8.2 Study specific results

Behalen van de targetlevels:

Bij amper twee van de dertien patiënten was de startdosering voldoende om de bloeddruk onder de targetlevel te krijgen en moest dus de dosis verhoogd worden. Bij de meeste patiënten was 1 dosisverhoging voldoende. Bij de patiënten die omwille van nierinsufficiëntie met een gereduceerde dosis startten, diende de dosering meerdere keren verhoogd te worden. Uiteindelijk had de volledige patiëntengroep een dosering van 0,1 tot 0,2 mg/kg/dag nodig. Zeven van de dertien patiënten behaalden de targetlevels met deze dosering. De patiënten die de targetlevels niet bereikten, konden geen verdere doseringverhoging hebben omwille van volledig geblokkeerd renine-aldosteronsysteem of bijwerkingen van de medicatie.

Lisinoprilconcentraties en invloed van factoren zoals leeftijd, gewicht, ed:

De lisinoprilconcentraties werden bepaald. De dalspiegels tonen een wijde range van 1,9 tot 20,5ng/ml. De spiegels op tijdstip 4u tonen een range van 4,4 tot 72,1ng/ml. De invloed van de variabelen zoals leeftijd, gewicht, ed zullen worden nagekeken bij de (PK/PD) modelling die zal worden uitgevoerd door het team van de faculteit farmaceutische wetenschappen. Op dezelfde manier zal ook hun invloed op hun outcome geanalyseerd worden.

9. Safety

Alle SAE's werden gerapporteerd in overeenstemming met de wettelijk toepasbare vereisten.

Op basis van deze SAE's werden geen extra veiligheidsmaatregelen in de studie ingebouwd.

In onderstaande tabel staat een overzicht van de SAE's:

SAE Overview				
Subject ID	Study Arm (if applicable)	SUSAR (Y/N)	SAE Description	Outcome (ongoing, resolved, death, ...)
1	Single arm study	N	Hospitalisation due to colitis (OCT2014)	resolved
12	Single arm study	N	Hospitalisation with correction of PUJ stenosis	resolved

10. Device deficiencies

Niet van toepassing

11. Protocol deviations

De protocoldeviaties werden op een protocol deviation log gegroepeerd weergegeven. Voor de details werd verwezen naar de individuele notes to file.

Onderstaande type protocoldeviaties:

- Afwijking timing 24u bloeddrukmeting (buiten window) visit 1
- Afwijking timing 24u bloeddrukmeting (buiten window) visit 10
- Afwijking timing window visits
- Afwijking return studiemedicatie bij end of study
- pK bloedafname: tweemaal prikken ipv plaatsing catheter op vraag patiënt
- Extra bloedafname buiten protocol

☞ Extra visite buiten schema protocol

- Bloedafname onder Kalinox®
- Bij 1 patiënt werd op visite 1 orale anticonceptie voorgeschreven en werd niet bij elke volgende controle een zwangerschapstest verricht.

12. Discussion and overall conclusions

De studie werd gestopt na includering van 13 patiënten. Door de strikte GMP wetgeving werd de magistrale bereiding van lisinopril (uit te voeren door twee speciaal getrainde apothekers en met de nodige controles) te arbeidsintensief. Daarnaast zijn de evoluties in de PK/PD modelering van studieresultaten dermate groot, dat de huidige patiënten voldoende informatie kan opleveren. Daarom werd beslist de studie bij dit patiëntenaantal te stoppen.

Dit verslag beperkt zich tot een eerste overzicht en analyse van de resultaten. Het was niet mogelijk om de analyse en de modellering en interpretatie van de resultaten uit te voeren of te laten uitvoeren binnen de deadline voor dit verslag.

13. References

- 1 Raes A, Malfait F, Van Aken S, France A, Donckerwolcke R, Vande Walle J. Lisinopril in paediatric medicine: a retrospective chart review of long-term treatment in children. *J Renin Angiotensin aldosterone Syst.* 2007; 8: 3-12.
- 2 Soffer B, Zhang Z, Miller K, Vogt BA, Shahinfar S. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of lisinopril for children with hypertension. *Am J Hypertens.* 2003;16:795-800.
- 3 Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C/ et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2009;27:1719-42.
- 4 The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure In children and adolescents. *Pediatrics.* 2004; 114: 555-76.
- 5 Benjamin DK, Jr., Smith PB, Jadhav P, Gobburu JV, Murphy MD, Hasselblad V, et al. Pediatric antihypertensive trial failures: analysis of end points and dose range. *Hypertension.* 2008; 51: 834-40.
- 6 Brown NJ, Vaughan DE. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation.* 1998; 97:1411-20.
- 7 Hogg RJ, Delucchi A, Sakihara G, Wells TG, Tenney F, Batisky DL, et al. A multicenter study of the pharmacokinetics of lisinopril in pediatric patients with hypertension. *Pediatrics.* 2007; 120: 695-701.
- 8 Bombardieri AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007; 3:486-92.

9 Wuhl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-AnticA, Zurowska A» et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. N EnglJMed. 2009; 361: 1639-50.