

HALO : Yeni Antihipertansif İlacın Faz 2 Çalışmasında Başarısızlık

Yeni bir antihipertansif ajan sınıfı olan baxdrostat (CinCor Pharma/AstraZeneca) ile ilgili bir faz 2 çalışması, plaseboya kıyasla kan basıncında önemli bir azalma gösteremedi. ancak çalışma, büyük bir plasebo etkisi ve aktif ilacın en yüksek dozunu alan grupta uyumsuzlukla gölgelendi. ilacın geliştirme çalışmaları devam etmektedir.

- baxdrostat (CIN-107), kortizolü düşürmeden plazma aldosteronun >70 oranında sürekli, doza bağımlı bir şekilde azaldığını gösteren oldukça seçici bir aldosteron sentaz inhibitörüdür. Önceki bir faz 2 çalışmasında (BrigHTN), baxdrostat, tedaviye dirençli hipertansiyonu olan hastalarda sistolik kan basıncını (SBP) plaseboya göre 11 mm Hg daha fazla düşürmüştür.

Mevcut HALO çalışması, kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalarda baxdrostat'ın güvenliliğini ve etkililiğini inceleyen başka bir faz 2 çalışmasıdır:

- Çalışma, bir ACE inhibitörü (ACEi) veya anjiyotensin reseptörü blokleri (ARB), bir ACEi/ARB artı bir tiazid diüretik] veya bir ACEi/ARB artı bir kalsiyum blokleri] içeren stabil bir rejim kullanan ve otururken ortalama sistolik kan basıncı ≥ 140 mm Hg (temel sistolik basınç 146-148 mm Hg idi) 249 hastayı kaydetmiştir. Hastalar, günde bir kez alınan üç farklı baxdrostat dozundan (0.5 mg, 1 mg veya 2 mg) veya plasebodan birine rastgele atandı.
- Sonuçlar, 8 haftadaki plasebo ile düzeltilmiş sistolik kan basıncı değişikliğinin primer son noktasının herhangi bir baxdrostat dozunda karşılanmadığını, ancak plasebo grubunda sistolik kan basıncında büyük bir düşüş olduğunu gösterdi. Sistolik kan basıncı düşüşleri 0,5 mg baxdrostat grubunda 17 mm Hg, 1 mg grubunda 16 mm Hg, 2 mg grubunda 19,8 mm Hg ve plasebo grubunda 16,6 mm Hg idi. Plasebo grubunda 5.9 mm Hg'ye karşılık üç baxdrostat grubunda 5.8, 5.0 ve 5.4 mmHg azalan diyastolik basınç için benzer sonuçlar görüldü.
- Olumsuz olaylar (Yan etkiler) dört grup arasında büyük ölçüde benzerdi. Özel olarak ilgilenilen olumsuz olaylar: Hipotansiyon (plaseboda 0'a karşı baxdrostat 0.5 mg grubunda 1 hastada meydana geldi); yükselmiş potasyum seviyeleri (2 mg grubunda 3 hasta ve 1 mg grubunda 1 hasta vs plaseboda 1 hasta); ve düşük sodyum seviyeleri (1 mg grubunda 1 hasta vs plaseboda 0). Bu yan etkiler, bunları yaşayan altı baxdrostat hastasının hepsinde tersine döndü - dördü tedaviye ara verildikten sonra ve iki vakada tedavi kesildikten sonra.
- Ayrıca, 2 mg baxdrostat grubundaki 20 hastanın (%36) ilaca ilişkin beklenen kan düzeylerine hastaların %1'inden daha azının sahip olduğuna ve bunun da uyumsuzluğa işaret ettiğine dikkat çekildi. Bu hastaları hariç tutan post-hoc analiz, 2 mg grubunda önemli bir sistolik kan basıncı düşüşü gösterdi (plasebo ile -24,3 mm Hg - -16,4 mm Hg). Bu post-hoc analizin doğru olduğuna inanılıyor. Çünkü tahakkuk eden ilaç seviyeleri ile etki arasında net bir ilişki olduğu gösterildi.

- Uzmanlar Plasebo grubundaki kan basıncındaki belirgin düşüşü ve yüksek doz baxdrostat grubundaki uyumsuzluğu muhtemelen önemli sonuçların bulunmamasına katkıda bulunduğu konusunda hemfikirdir.
 - Baxdrostat, korunmuş böbrek fonksiyonu olan hastalarda makul bir güvenlik profiline sahip gibi görünüyor ve dirençli hipertansiyonu olan hastalar için ya mevcut bir antihipertansif rejime eklemek veya yada br başka otansiyel kullanımı muhtemelen hipertansiyonu olan hastalar için bir yukarı akış (upstream) ilacı (birincil) olabilir.
 - ilaçla devam eden iki faz 2 çalışması vardır: Biri kronik böbrek hastalığında ve biri primer aldosteronizmde; İlacı CinCor'dan satın alan AstraZeneca, dirençli hipertansiyonda bir faz 3 denemesi planlıyor.
-