

# Een farmacokinetische en farmacodynamische vergelijking van Prasugrel en Clopidogrel bij Hoogbejaarde mensen versus Niet-Bejaarde mensen met stabiele coronaire hartklachten die behandeld worden met aspirine.

Gepubliceerd: 24-12-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Het primaire doel van deze studie is om door middel van farmacodynamische (PD) analyse aan te tonen dat de prasugrel onderhoudsdosis (MD) van 5 mg bij proefpersonen die  $\geq 75$  jaar oud zijn met stabiele aandoeningen van de coronairvaten (CAD) onder...

<b>Ethische beoordeling</b>	Afgewezen
<b>Status</b>	Zal niet starten
<b>Type aandoening</b>	Kransslagaderaandoeningen
<b>Onderzoekstype</b>	Interventie onderzoek

## Samenvatting

### ID

NL-OMON32872

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Prasugrel versus Clopidogrel bij oudere personen.

### Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

### Synoniemen aandoening

Aandoeningen van de Coronairvaten, kransslagader aandoening

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Eli Lilly

**Overige ondersteuning:** de sponsor van het onderzoek Eli Lilly

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** clopidogrel, hoogbejaarden, niet-bejaarden, prasugrel

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Evaluatiecriteria:

Werkzaamheid: Er zullen geen klinische werkzaamheidsmetingen worden gedaan in deze studie.

Veiligheid: Laboratoriummetingen, ongewenste bijwerkingen.

Farmacokinetiek: Bloedmonsters zullen verzameld worden ter bepaling van plasmaconcentraties van de actieve metaboliet van prasugrel (R-138727), en de actieve metaboliet van clopidogrel (R-130964). Inactieve metabolieten van prasugrel en clopidogrel zullen in deze studie niet geanalyseerd worden.

Farmacodynamiek: LTA (ADP, AA, collageen en/of SDF-1 $\beta$ ); VerifyNow<sup>®</sup> P2Y12;

VASP; flow cytometrische markers op voorgeselecteerde lokaties;

### Secundaire uitkomstmaten

-

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

In de TRITON-TIMI 38 Fase 3 klinische studie (TAAL-Studie) blijkt de behandeling met prasugrel het aantal ischemische incidenten significant gereduceerd te hebben vergeleken met clopidogrel ten aanzien van het bestanddeelseindpunt CV-sterfte, MI of beroerte bij proefpersonen met acute coronaire syndromen (ACS) die percutane coronaire interventie ondergaan (PCI); echter, met prasugrel is er een verhoogd bloedingsrisico geïdentificeerd bij hoogbejaarde ( $\geq 75$  jaar oud) proefpersonen. Reductie van de prasugrel-onderhoudsdosis (MD) tot 5 mg bij proefpersonen  $\geq 75$  jaar oud zal naar verwachting de blootstelling aan de actieve metaboliet van prasugrel reduceren tot een niveau waarop het bloedingsrisico verlaagd is maar waarbij de effectiviteit vergelijkbaar is met 10 mg prasugrel MD bij proefpersonen  $< 75$  jaar oud (er zijn geen directe effectiviteitsresultaten voor deze studie). In het algemeen wordt het gebruik van prasugrel bij patiënten  $\geq 75$  jaar oud niet aanbevolen binnen de Europese Unie (EU). Indien, na een voorzichtige individuele evaluatie van de voor- en nadelen door de voorschrijvend arts, behandeling toch noodzakelijk wordt geacht bij patiënten in de leeftijdsklasse van  $\geq 75$  jaar, dan moet er na een oplaaddosis van 60-mg een gereduceerde onderhoudsdosis (MD) van 5 mg worden voorgeschreven volgens de Europese Samenvatting van Product Karakteristieken (EU SPC). Het gebruik van prasugrel wordt in de Verenigde Staten (US) in het algemeen ook niet aanbevolen voor deze patiënten, behalve in hoogriskante situaties (patiënten met diabetes of met een myocardinfarct in de voorgeschiedenis) waarbij het gebruik ervan zou kunnen worden overwogen door de grotere effectiviteit, volgens de US Bijsluitersverpakking (USPI).

Er is een huidig gebrek aan klinische data betreffende de 5 mg-MD van prasugrel bij proefpersonen die  $\geq 75$  jaar oud zijn. Deze studie, die een post-marketing verplichting is gebaseerd op de evaluatie die gedaan is door het Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) ten aanzien van de aanvraag voor prasugrel marketingautorisatie, zal de hypothese testen dat een MD van 5 mg prasugrel bij hoogbejaarde proefpersonen een farmacodynamisch (PD) effect bereikt dat niet inferieur is ten opzichte van een MD van 10 mg bij jongere proefpersonen. Deze studie zal de aanbeveling tot een prasugrel MD van 5 mg nader ondersteunen voor proefpersonen  $\geq 75$  jaar oud. Daarnaast zal de goedgekeurde clopidogrel MD van 75 mg vergeleken worden met de MD van 5 mg en van 10 mg prasugrel.

### **Doel van het onderzoek**

Het primaire doel van deze studie is om door middel van farmacodynamische (PD) analyse aan te tonen dat de prasugrel onderhoudsdosis (MD) van 5 mg bij proefpersonen die  $\geq 75$  jaar oud zijn met stabiele aandoeningen van de coronairvaten (CAD) onder aspirinebehandeling, niet inferieur is aan de prasugrel MD van 10 mg bij proefpersonen met stabiele CAD onder aspirinebehandeling die  $\geq 45$  to  $< 65$  jaar oud zijn, zoals vastgesteld via maximale plaatjesaggregatie (MPA) tot  $20 \mu\text{M}$  ADP gemeten met lichttransmissie-aggregometrie (LTA) op de pre-dosis dalwaarde op dag  $12 \pm 2$  van de MD periode (Studieperiode 1).

De secundaire studiedoelen zijn:

- Om de PD tussen MD-schema\*s te vergelijken (5 mg prasugrel, 10 mg prasugrel, en 75 mg clopidogrel) indien toegediend samen met aspirine, zoals gemeten via LTA (MPA), VerifyNow® P2Y12 (PRU, % remming gerapporteerd door apparaat) en VASP (PRI) binnen elke leeftijdsgroep, (proefpersonen  $\geq 75$  jaar oud en proefpersonen  $\geq 45$  tot  $< 65$  jaar oud).
- Om binnen elk MD-schema de PD te vergelijken (5 mg prasugrel, 10 mg prasugrel, en 75 mg clopidogrel), indien toegediend samen met aspirine, zoals gemeten via LTA (MPA), VerifyNow® P2Y12 (PRU, % remming gerapporteerd door apparaat) en VASP (PRI) tussen proefpersonen  $\geq 75$  jaar oud en proefpersonen  $\geq 45$  tot  $< 65$  jaar oud.
- Om de farmacokinetica (PK) te vergelijken van blootstelling aan de actieve metabolieten van prasugrel en clopidogrel en hun verband met gemeten PD-waardes tussen proefpersonen  $\geq 75$  en proefpersonen  $\geq 45$  to  $< 65$  jaar oud.
- Om de PD tussen MD-schema\*s te vergelijken (5 mg prasugrel, 10 mg prasugrel, en 75 mg clopidogrel) zoals vastgesteld uit exploratieve analyses van andere LTA-agonisten (bijvoorbeeld, collageen en factor beta afkomstig uit stromale cellen [SDF-1 $\beta$ ]) binnen elke leeftijdsgroep.
- Om de PD binnen elk MD-schema te vergelijken, zoals vastgesteld door exploratieve analyses van andere LTA-agonisten (bijvoorbeeld, collageen en SDF-1 $\beta$ ) tussen proefpersonen  $\geq 75$  jaar oud en proefpersonen  $\geq 45$  tot  $< 65$  jaar oud.
- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van elk MD-schema vast te stellen (5 mg prasugrel, 10 mg prasugrel, en 75 mg clopidogrel) indien toegediend samen met aspirine, bij proefpersonen met stabiele CAD  $\geq 75$  jaar oud en  $\geq 45$  tot  $< 65$  jaar oud.
- Om MD-schema\*s te vergelijken zoals vastgesteld door exploratieve analyses van flowcytometrische markers (bijvoorbeeld, CD11b Ligand, P-selectin, CD 40 Ligand, CD184, CD69, CD58, IFFITM1, PRKRA, C4-complementdepositie, micropartikels, plaatjesgrootte, en PAC-1 Mab). Noot: Deze exploratieve analyses van flowcytometrische markers zullen alleen op voorgeselecteerde lokaties worden verzameld.

## Onderzoeksopzet

Deze Fase 1b-studie is ontworpen als een multi-centrum studie, gedeeltelijk blind (enkel-blind voor proefpersonen Periode 1; dubbelblind in Periodes 2 en 3), dubbelplacebo (5 mg prasugrel, 10 mg prasugrel, 75 mg clopidogrel met bijbehorend placebo), parallelgroep (twee populatie-armen), actieve comparator, multi-pele doses (30-42 dagen in totaal), gerandomiseerde sequentie, in 3 periodes (eerste periode vast, de overige twee periodes overkruising binnen elke populatie-arm) (3 periodes van  $12 \pm 2$  dagen zonder interventie of terminale uitwasperiodes) bij proefpersonen met stabiele aandoeningen van de coronairvaten onder aspirinebehandeling.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Testproduct, Dosering en Toedieningsvorm: Prasugrel 5 of 10 mg/dag, toegediend éénmaal daags als een orale tablet van 5 of 10 mg. Referentietherapie, Dosis en Toedieningsvorm: Clopidogrel 75 mg/dag, toegediend éénmaal daags als een orale tablet van 75 mg.

## **Inschatting van belasting en risico**

In dit onderzoek wordt behandeld met clopidogrel of prasugrel. Deze medicijnen kunnen bijwerkingen geven. De meest voorkomende bijwerking van prasugrel zijn bloedingen. Bloed in de urine; Bloed in de ontlasting; Onbedwingbare bloedingen. Daarnaast zijn veel voorkomende bijwerkingen: Bloeding in de maag of darmen, bloeding op een injectieplaats, bloedneuzen, kleine rode blauwe plekken op de huid (ecchymose), bloed in de urine.

Hematoom (bloeding onder de huid op de plek van een injectie, of in een spier wat zwellingen veroorzaakt).

De meest voorkomende bijwerking van clopidogrel zijn bloedingen. Bloedingen zoals bloeding in de maag of darmen, blauwe plekken, hematomen, bloedneuzen, bloed in de urine, bloeding in het oog of aanhoudende bloeding. Veel voorkomende bijwerkingen zijn: Diarree, buikpijn, spijsverteringsproblemen of brandend maagzuur.

Na het afnemen van bloedmonsters kan men pijn voelen of licht in het hoofd worden. Tijdens de bloedafname kan men tijdelijk ongemak ervaren, bloedingen, blauwe plekken of zelden, infectie op de prikplek krijgen. De bloedafnamen voor het onderzoek kunnen ook het risico op bloedarmoede veroorzaakt door de onderzoeksmedicatie verhogen.

In dit onderzoek is er een run-in periode van 5-21 dagen waarin personen elke dag aspirine slikken. Aspirine kan ongewenste bijwerkingen hebben. Mensen die allergisch zijn voor acetylsalicylzuur, of die astma hebben, last hebben van hardnekkige of terugkerende maagproblemen (zoals brandend maagzuur, maagstoornis of buikpijn), zweren, of bloedingsproblemen moeten geen aspirine gebruiken tenzij voorgeschreven door een arts.

Ook moet er geen aspirine gebruikt worden bij de combinatie met bloedverdunners, diabetes medicatie, medicijnen voor jicht of artritis gebruikt, tenzij voorgeschreven door een arts. Het combineren van aspirine of vergelijkbare medicijnen met diabetes medicijnen kan het suikergehalte in het bloed verder verlagen dan verwacht.

Mogelijke bijwerkingen van aspirine zijn onder andere buikpijn of ongemak, spijsverteringsmoeilijkheden, brandende maagzuur, misselijkheid of overgeven. Minder voorkomende bijwerkingen zijn onder andere ongebruikelijke bloedingen of blauwe plekken, zwarte ontlasting, ernstige diarree, galmen in het oor, ernstige hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, veranderingen in het zicht, veranderingen in gedrag, overmatig zweten en dorst.

De combinatie van onderzoeksmedicijnen met voor andere aandoeningen voorgeschreven medicijnen kunnen andere nog onbekende risico\*s of schadelijke interacties met zich mee brengen. Risico\*s verbonden aan onderzoeksprocedures

Bloedmonster:

Na het afnemen van bloedmonsters kan men pijn krijgen of licht in het hoofd worden. Tijdens de bloedafname kan soms tijdelijk ongemak ervaren worden of kunnen er bloedingen, blauwe plekken of zelden, infectie op de prikplek ontstaan. De bloedafnamen voor het onderzoek kunnen ook het risico op bloedarmoede veroorzaakt door de onderzoeksmedicatie verhogen.

#### ECG

Het plaatsen of verwijderen van de ECG plakkers op de huid kan enig ongemak veroorzaken. Sommige mensen zijn erg gevoelig voor de plakkers die bij een ECG gebruikt worden, dit kan leiden tot roodheid of een pijnlijke huid op die plaatsen.

Naast de beschreven risico\*s kunnen prasugrel en clopidogrel, alleen of in combinatie met Aspirine®, en de onderzoeksprocedures nog andere onbekende risico\*s hebben.

Er kunnen ook onbekende risico\*s zijn voor een embryo, foetus of zuigeling.

## Contactpersonen

### Publiek

Eli Lilly

Lilly Research Centre, Erl Wood Manor, Sunninghill Road  
GU20 6PH Windelsham, Surrey  
United Kingdom

### Wetenschappelijk

Eli Lilly

Lilly Research Centre, Erl Wood Manor, Sunninghill Road  
GU20 6PH Windelsham, Surrey  
United Kingdom

## 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)

Aan deze studie zullen zowel mannelijke als vrouwelijke proefpersonen deelnemen met stabiele aandoeningen van de coronairvaten (CAD) onder aspirinebehandeling die nu niet in aanmerking komen voor behandeling met een thienopyridine en die tenminste 45 jaar oud zijn en tenminste 60 kg wegen, waarbij de proefpersonen gegroepeerd worden in één van de volgende: proefpersonen  $\geq 75$  jaar oud en proefpersonen  $\geq 45$  to  $< 65$  jaar oud. Stabiele aandoeningen van de coronairvaten worden gedefinieerd als elk van de volgende: Proefpersonen die gediagnosticeerd worden met chronisch stabiele angina; een voorgeschiedenis van onstabiele angina (inclusief myocard infarct met non-ST-segment elevaties) of acuut myocardinfarct (AMI); coronaire revascularisatie in de voorgeschiedenis inclusief percutane coronaire interventie (PCI), omleidingen van de coronairarterie (CABG), of CAD in tenminste één coronair vat tijdens voorgaande angiografie of non-invasieve beeldvormingsprocedure.

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria zijn (onder andere):

- Onstabiele aandoeningen van de coronairvaten.
- PCI of CABG in de voorgaande 90 dagen.
- Voorgeschiedenis van refractaire ventriculaire aritmieën in de afgelopen 6 maanden; een geïmplanteerde defibrillator; congestief hartfalen in de 6 maanden voorafgaand aan screening; een grote chirurgische ingreep of groot trauma of fractuur of orgaanbiopt in de 90 dagen voorafgaande aan randomisatie.
- Elke voorgenomen chirurgische procedure of elke coronaire revascularisatie (chirurgisch of percutaan) die ingeroosterd is binnen 60 dagen na randomisatie.
- Elke bekende contra-indicatie voor behandeling met een bloedplaatjesremmer.
- Significante hypertensie bij screening of randomisatie.
- Naar het oordeel van de onderzoeker, klinisch significant afwijkende waarden in plaatjesaantal of hemoglobine tijdens screening, of laboratoriumresultaten van klinische tests tijdens screening die door de onderzoeker klinisch significant worden geacht voor de studiepopulatie.
- Voorgeschiedenis of aanwezigheid van significante bloedingsstoornissen, abnormale bloedingsneiging of een persoonlijke voorgeschiedenis van stollings- of bloedingsstoornissen.
- Voorgeschiedenis van of klinische verdenking op cerebrale vasculaire malformaties,

intracraniële neoplasma, voorbijgaande beroerte (TIA), of hersenbloeding.

- Voorgeschiedenis of aanwezigheid van trombocytopenie of trombocytose.
- Gebruik van plaatjesremmers (behalve aspirine) \*10 dagen voorafgaand aan screening; het gebruik (of voorgenomen gebruik) van heparine, orale anticoagulantia of fibrinolytische middelen binnen 30 dagen voorafgaand aan screening; of indien proefpersonen dagelijks behandeld worden met non-steroïdale ontstekingsremmende geneesmiddelen (NSAID\*s) of cyclo-oxygenase-2 (COX-2)-remmers die niet gestopt kunnen worden tijdens de studie.

## Onderzoekopzet

### Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

### Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Verwachte startdatum

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Efient
Generieke naam:	prasugrel hydrochloride
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	plavix
Generieke naam:	clopidogrel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering



## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-12-2009

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Afgewezen

Datum: 11-05-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

## 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	EUCTR2009-012409-20-NL
CCMO	NL30960.100.09