

Een farmacokinetische en farmacodynamische vergelijking van Prasugrel en Clopidogrel bij personen met een laag lichaamsgewicht versus mensen met een hoog lichaamsgewicht met stabiele coronaire hartklachten die behandeld worden met aspirine.

Gepubliceerd: 20-07-2010 Laatste bijgewerkt: 03-05-2024

Het primaire doel van deze studie is om door middel van farmacodynamische (PD) analyse aan te tonen dat de onderhoudsdosis (MD) van 5 mg prasugrel bij proefpersonen met stabiele aandoeningen van de coronairvaten (CAD) onder aspirinebehandeling en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Kransslagaderaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON34026

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TADI NL (219/101)

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, hoog-gewicht, laag-gewicht, prasugrel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Evaluatiecriteria:

Werkzaamheid: Er zullen geen 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), prasugrel inactieve metabolieten (R-95913, R-106583, en R-119251), en de actieve metaboliet van clopidogrel (R-130964). Inactieve metabolieten van clopidogrel zullen in deze studie niet geanalyseerd worden.

Farmacodynamiek: LTA (ADP); VerifyNow® P2Y12; Vasodilatatie-geassocieerd gestimuleerd fosfoproteïne (VASP).

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 bleedingsrisico geïdentificeerd bij proefpersonen met een laag lichaamsgewicht (<60 kg). Reductie van de prasugrel-onderhoudsdosis (MD) tot 5 mg bij proefpersonen met een lichaamsgewicht <60 kg zal naar verwachting de blootstelling aan de actieve metaboliet van prasugrel reduceren tot een niveau waarop het bleedingsrisico verlaagd is maar waarbij de effectiviteit vergelijkbaar is met 10 mg prasugrel MD bij proefpersonen ≥60 kg (er zijn geen directe effectiviteitsresultaten voor deze studie). In de Europese Samenvatting van Product Karakteristieken (EU SPC) en in de Verenigde Staten Bijsluitende Verpakking (USPI) wordt aanbevolen om prasugrel bij patiënten <60 kg te gebruiken bij de lagere MD (transl.note: Onderhoudsdosering) van 5 mg.

Er is een huidig gebrek aan klinische data betreffende de prasugrel 5-mg MD bij proefpersonen die <60 kg zwaar 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 proefpersonen met een laag lichaamsgewicht een farmacodynamisch (PD) effect bereikt dat niet inferieur is ten opzichte van een MD van 10 mg bij proefpersonen met een hoger lichaamsgewicht. Deze studie zal de aanbeveling tot prasugrel 5mg-MD nader ondersteunen voor proefpersonen met <60 kg lichaamsgewicht. Daarnaast zal de goedgekeurde clopidogrel 75 mg-MD vergeleken worden met de MD van 5 mg en van 10 mg van prasugrel

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is om door middel van farmacodynamische (PD) analyse aan te tonen dat de onderhoudsdosis (MD) van 5 mg prasugrel bij proefpersonen met stabiele aandoeningen van de coronairvaten (CAD) onder aspirinebehandeling en die <60 kg wegen, niet inferieur is aan de prasugrel MD van 10 mg bij proefpersonen met stabiele CAD onder aspirinebehandeling die ≥60 kg wegen, zoals vastgesteld door middel van maximale plaatjesaggregatie (MPA) tot 20 μM ADP gemeten met lichttransmissie-aggregometrie (LTA) op de pre-dosis dalwaarde op dag 12 ± 2 van de MD periode (Studieperiode 1).

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 ± 2 dagen zonder interventie of terminale uitwasperiodes) bij proefpersonen met stabiele aandoeningen van de coronairvaten onder aspirinebehandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Lichamelijk onderzoek (1 x gedurende dit onderzoek), ECG (1x), meten van lengte, gewicht (1x) en pols/ hartsag (5x) De proefpersonen aan dit onderzoek worden niet onderworpen aan een gedragswijze. Er worden geen vragenlijsten afgenomen. Dagboeken worden ook niet bijgehouden.

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 een persoon 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 Corporate Center DC 6076
IN 46285, Indianapolis, Indiana
US

Wetenschappelijk

Eli Lilly

Lilly Corporate Center DC 6076
IN 46285, Indianapolis, Indiana
US

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)

Deelnemers zullen zowel mannelijke als vrouwelijke proefpersonen zijn met stabiele aandoeningen van de coronairvaten (CAD) die tenminste 18 jaar oud zijn en jonger dan 75 jaar oud (waarbij proefpersonen gegroepeerd worden naar lichaamsgewicht, of <60 kg, of ≥60 kg), en die nu niet in aanmerking komen voor behandeling met een thienopyridine. Stabiele aandoeningen van de coronairvaten worden gedefinieerd als één 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 myocardiinfarct (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.;De volgende inclusie criterium is alleen van toepassing voor patiënten die worden geïncludeerd in centra in Nederland: Patiënten die tenminste al 1 jaar behandeld zijn met clopidogrel en aspirine en geen bloeding hebben gehad waarbij medische aandacht nodig was tijdens behandeling.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 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 voorafgaand 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, intracranieële neoplasma, voorbijgaande beroerte (TIA), of hersenbloeding.
- Voorgeschiedenis of aanwezigheid van thrombocytopenie of thrombocytose.
- 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.;De volgende exclusie criteria zijn alleen van toepassing voor patiënten die worden geïncludeerd in centra in Nederland:
 - Voorgeschiedenis of aanwezigheid van een verminderde nierfunctie (gedefinieerd als creatine klaring <30 mL/min) en/of een diagnose van eindstadium nierziekte [ESRD].
 - Elke bloeding waarbij medische aandacht vereist was binnen 2 jaar vóór screening.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	25-10-2010
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke 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:	20-07-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2011
Soort:	Amendement
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	EUCTR2009-012739-13-NL
CCMO	NL32935.100.10