

De werkzaamheid en veiligheid van trimetazidine bij patiënten met angina pectoris die zijn behandeld met een percutane coronaire interventie.

ATPCI-onderzoek

Een internationaal, multicentrisch, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten die gedurende 2 tot 4 jaar worden behandeld.

Gepubliceerd: 04-10-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Het doel van dit onderzoek is het aantonen van de werkzaamheid en veiligheid van trimetazidine op de lange termijn wanneer dit middel wordt gegeven ter aanvulling op andere bewezen cardiovasculaire behandelingen bij patiënten die onlangs een PCI...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Kransslagaderaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38975

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ATPCI studie

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

hartkramp, pijn op de borst

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Servier

Overige ondersteuning: Sponsor of the study: Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: angina pectoris, dubbelblind, percutane coronaire interventie, placebogecontroleerd

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Superioriteit van trimetazidine ten opzichte van placebo wat betreft de tijd

tot het voor het eerst optreden van een van de onderstaande voorvallen:

- dood ten gevolge van cardiale oorzaak;
- ziekenhuisopname vanwege een cardiaal voorval.
- recidiverende of aanhoudende angina pectoris met als gevolg het toevoegen, overstappen op of verhogen van de dosis van een van de bewezen anti-angineuze behandelingen;
- recidiverende of aanhoudende angina pectoris waarvoor een coronaire angiografie moet worden verricht.

Secundaire uitkomstmaten

Superioriteit van trimetazidine ten opzichte van placebo wat betreft de tijd

tot het voor het eerst optreden van een van de onderstaande voorvallen:

- dood ten gevolge van cardiale oorzaak;

- ziekenhuisopname vanwege een cardiaal voorval;
- recidiverende of aanhoudende angina pectoris met als gevolg het toevoegen, overstappen op of verhogen van de dosis van een van de bewezen anti-angineuze behandelingen;
- recidiverende of aanhoudende angina pectoris waarvoor een coronaire angiografie moet worden verricht;
- bewezen ischemie (vastgelegd door middel van beeldvormend stressonderzoek) met als gevolg het toevoegen, overstappen op of verhogen van de dosis van een van de bewezen anti-angineuze behandelingen;
- bewezen ischemie (vastgelegd door middel van beeldvormend stressonderzoek) waarvoor een coronaire angiografie moet worden verricht.

Effect van trimetazidine, ten opzichte van placebo, op de volgende eindpunten:

Componenten van het primaire eindpunt:

- dood ten gevolge van cardiale oorzaak;
- ziekenhuisopname vanwege een cardiaal voorval;
- recidiverende of aanhoudende angina pectoris met als gevolg het toevoegen, overstappen op of verhogen van de dosis van een van de bewezen anti-angineuze behandelingen;
- recidiverende of aanhoudende angina pectoris waarvoor een coronaire angiografie moet worden verricht.

Overige secundaire eindpunten:

- bewezen ischemie (vastgelegd door middel van beeldvormend stressonderzoek)

met als gevolg het toevoegen, overstappen op of verhogen van de dosis van een van de bewezen anti-angineuze behandelingen;

- bewezen ischemie (vastgelegd door middel van beeldvormend stressonderzoek)

waarvoor een coronaire angiografie moet worden verricht;

- dood ten gevolge van cardiale oorzaak of ziekenhuisopname vanwege een cardiaal voorval;

- recidiverende of aanhoudende angina pectoris met als gevolg het toevoegen, overstappen op of verhogen van de dosis van een van de bewezen anti-angineuze behandelingen, of waarvoor een coronaire angiografie moet worden verricht;

- mortaliteit van welke oorzaak ook;

- ziekenhuisopname vanwege niet-fataal myocardinfarct;

- ziekenhuisopname vanwege fataal of niet-fataal myocardinfarct;

- ziekenhuisopname vanwege fataal of niet-fataal myocardinfarct of het optreden van dood ten gevolge van cardiale oorzaak;

- ziekenhuisopname vanwege ischemische pijn op de borst;

- ziekenhuisopname vanwege hartfalen;

- elke coronaire revascularisatie;

- herhaalde coronaire revascularisatie vanwege angina pectoris.

Overige werkzaamheidseindpunten:

- CCS-klasse van symptomen van angina pectoris;

- aantal episodes van angina pectoris per week;

- aantal doses kortwerkende nitraten die per week worden gebruikt vanwege angina pectoris;

- aantal anti-angineuze middelen die de patiënt gebruikt;
- scores van de vragenlijst *Seattle Angina* (in landen waar een gevalideerde vertaling beschikbaar is);
- scores van de vragenlijst *EQ-5D-3L*;
- concentratie cardiaal troponine (voorafgaand aan elke herhaalde PCI en tussen de 6 en 24 uur daarna).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Steeds meer patiënten met angina pectoris worden behandeld door middel van percutane coronaire interventie (PCI). Ook wanneer een PCI-ingreep technisch gezien succesvol wordt uitgevoerd, kan er bij een significant aantal patiënten nog sprake zijn van resterende angina pectoris of kan er in het jaar daarna opnieuw angina pectoris ontstaan. In sommige onderzoeken bleek dat tot wel 30% van de patiënten een jaar na de PCI-ingreep aan angina pectoris leed (Courage , Bari).

In juni 2012 erkende het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) de positieve baten risicoverhouding van trimetazidine als aanvullende behandeling op anti-angineuze eerstelijns therapieën bij symptomatische patiënten met stabiele angina pectoris die onvoldoende onder controle kunnen worden gebracht met een anti-angineuze eerstelijnsbehandeling, of deze niet kunnen verdragen.

Dit onderzoek is erop gericht de werkzaamheid en veiligheid van trimetazidine op de lange termijn te onderzoeken wanneer dit wordt toegevoegd aan standaardbehandeling na PCI. Op dit moment is van geen enkele anti angineuze behandeling aangetoond dat deze zorgt voor een afname van grote cardiale voorvallen bij patiënten met stabiele angina pectoris, maar dit is wel de eerste stap waarnaar wordt gestreefd bij het onderzoeken van een anti-angineuze behandeling. Het primaire werkzaamheidscriterium zal daarom gebaseerd zijn op het optreden van symptomen en cardiale voorvallen ten opzichte van een placebo. Het beoordelen van de veiligheid op de lange termijn is eveneens een belangrijke doelstelling, waarbij de aandacht met name uitgaat naar relevante ongewenste voorvallen zoals neurologische symptomen (waaronder parkinsonisme), stollingsstoornissen, trombocytopenie, agranulocytose, vallen, arteriële hypotensie, leveraandoeningen en ernstige huidaandoeningen.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is het aantonen van de werkzaamheid en veiligheid van trimetazidine op de lange termijn wanneer dit middel wordt gegeven ter aanvulling op andere bewezen cardiovasculaire behandelingen bij patiënten die onlangs een PCI hebben ondergaan.

De primaire doelstellingen zijn het aantonen van de superioriteit van trimetazidine ten opzichte van placebo wat betreft het voorkómen van het opnieuw optreden of verergeren van angina pectoris en het verminderen van cardiale voorvallen, en het documenteren van de veiligheid van trimetazidine door het optreden van ernstige ongewenste voorvallen te analyseren.

De secundaire doelstellingen zijn het evalueren van de effecten van trimetazidine op de overige werkzaamheidseindpunten, evenals de overige klinische en biologische veiligheidsparameters.

Onderzoeksopzet

Dit is een internationaal, multicentrisch, dubbelblind, placebogecontroleerd fase III-onderzoek met randomisatie in 3 parallelle, evenwichtige groepen: trimetazidine 35 mg tweemaal daags, trimetazidine 70 mg tweemaal daags, placebo.

Aan het onderzoek zullen 10.300 patiënten in ongeveer 54 landen deelnemen, verspreid over zo'n 800 onderzoekslocaties.

Het onderzoeksmiddel (Investigational medicinal product [IMP]) wordt gegeven ter aanvulling op een standaardbehandeling na een PCI-ingreep. Hieronder valt secundaire preventietherapie, overeenkomstig de huidige richtlijnen, met of zonder standaard anti-angineuze therapie. Dit laatste wordt beslist door de onderzoeker op basis van zijn/haar gebruikelijke praktijk of specifieke lokale/nationale richtlijnen, en de klinische toestand van de patiënt. Na de PCI en voorafgaand aan de randomisatie wordt standaard anti-angineuze therapie gestaakt of juist voorgeschreven, al naar gelang het oordeel van de onderzoeker. Standaard anti-angineuze therapie dient echter niet te worden gewijzigd (noch het geneesmiddel noch de dosis) na randomisatie van de patiënt, behalve om klinische redenen. De redenen voor een eventuele aanpassing dienen in het elektronische Case Report Form (eCRF) te worden vermeld. Alle aanpassingen (d.w.z. toevoegen, overstappen op een andere anti-angineuze therapie of verhoging van de dosis), om welke reden ze ook zijn doorgevoerd, worden beoordeeld.

Het onderzoeksmiddel wordt door middel van gecentraliseerde randomisatie toegekend tijdens het inclusiebezoek, met stratificatie op basis van zowel land

als presentatie van de ziekte (d.w.z. geplande ingreep voor stabiele angina pectoris of spoedingreep na acute/instabiele presentatie).

Naar schatting duurt de wervingsperiode 24 maanden. De minimale duur van de nacontroleperiode van de als laatste geïnccludeerde patiënten bedraagt 24 maanden. Naar verwachting zullen de eerste geïnccludeerde patiënten gedurende 48 maanden onder controle blijven (geschatte gemiddelde nacontroleperiode van 36 maanden). Afhankelijk van het aantal waargenomen voorvallen kan de nacontroleperiode worden verlengd tot maximaal 5 jaar.

Alle gerandomiseerde patiënten dienen tot het eind van het onderzoek de onderzoeksprocedures te blijven volgen en zich te houden aan de geplande nacontroles, zelfs na het optreden van een vooraf gespecificeerd voorval met betrekking tot de werkzaamheid en na het staken van het onderzoeksmiddel.

De patiënten worden zo snel mogelijk na de PCI-ingreep gevraagd voor deelname, maar bij voorkeur niet op de dag van de ingreep. Het selectiebezoek (ASSE) dient idealiter plaats te vinden tijdens de ziekenhuisopname voor de PCI-ingreep of kort na ontslag uit het ziekenhuis. Wat betreft angina pectoris kunnen patiënten los van hun symptomatische status na de PCI ingreep (d.w.z. of de angina pectoris volledig is verholpen of niet), en los van hun CCS classificatie worden gevraagd voor deelname.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trimetazidine MR 35 mg en placebo worden verstrekt in de vorm van tabletten die er voor alle behandelingsgroepen hetzelfde uitzien. In de periode tussen de selectie en inclusie wordt geen onderzoeksmiddel (IMP: trimetazidine of placebo) aan patiënten verstrekt. Vanaf de inclusie krijgen alle patiënten een vast doseringsschema voorgeschreven van twee tabletten die >s ochtends en >s avonds tijdens een maaltijd moeten worden ingenomen: - 2 tabletten placebo tweemaal daags; of - 1 tablet trimetazidine en 1 tablet placebo tweemaal daags; of - 2 tabletten trimetazidine tweemaal daags.

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke bijwerkingen:

-Vaak (treft 1 tot 10 gebruikers op de 100): duizeligheid, hoofdpijn, buikpijn, diarree, indigestie, misselijkheid, braken, huiduitslag, jeuk, galbulten en een zwak gevoel.

-Zelden (treft 1 tot 10 gebruikers op de 10.000): snelle of onregelmatige hartslag (ook wel hartkloppingen genoemd), extra hartslagen, snellere hartslag, bloeddrukdaling bij het opstaan waardoor duizeligheid kan ontstaan, licht gevoel in het hoofd of flauwvallen, malaise (algeheel ellendig gevoel), vallen, plotseling rood worden van de huid (flushes).

-Onbekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): extrapiramidale symptomen (ongebruikelijke bewegingen, waaronder trillen en

schudden van handen en vingers, krampachtige bewegingen van het lichaam, schuifelpasjes en stijfheid van armen en benen), die meestal weer verdwijnen nadat de behandeling is stopgezet. Slaapstoornissen (problemen met slapen, slaperigheid), constipatie, ernstige gegeneraliseerde rode huiduitslag met blaarvorming, opzwellen van het gezicht, de lippen, de mond, de tong of de keel waardoor slik- of ademhalingsproblemen ontstaan. Ernstige afname van het aantal witte bloedcellen waardoor de kans op infecties toeneemt; afname van bloedplaatjes waardoor de kans op bloedingen of blauwe plekken toeneemt. Een leverziekte (misselijkheid, braken, verlies van eetlust, algeheel ziek gevoel, koorts, jeuk, geel worden van de huid en ogen, ontlasting met een lichte kleur, donkere urine).

Mogelijke voordelen:

Het toevoegen van trimetazidine MR aan een standaardbehandeling na een PCI-ingreep zal mogelijk betere resultaten opleveren dan alleen een standaardbehandeling wat betreft het voorkomen van het opnieuw optreden of verergeren van pijn op de borst, en het verminderen van de mogelijke bijwerkingen als gevolg van de te behandelen ziekte.

Contactpersonen

Publiek

Servier

Rue Carnot 50
Suresnes 92284
FR

Wetenschappelijk

Servier

Rue Carnot 50
Suresnes 92284
FR

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)

Vrouwen of mannen ≥ 21 jaar en < 85 jaar oud van welke etnische afkomst ook.

Patiënten met coronaire hartziekte waarbij één of meerdere vaten zijn betrokken en die PCI hebben ondergaan waarbij ten minste één stenose van ofwel een oorspronkelijke kransslagader ofwel een graft is behandeld, waarbij de PCI:

- was geïndiceerd vanwege angina pectoris*, welke ofwel in de context van stabiele angina pectoris optrad (electieve PCI) ofwel in de context van een acute vorm zoals onstabiele angina pectoris / NSTEMI, met uitzondering van STEMI;
- door middel van implantatie van een stent of een overige acceptabele interventiemethode is uitgevoerd;
- met succes is uitgevoerd door de chirurg en waarbij geen verdere revascularisatie (percutaan of chirurgisch) is gepland;
- ongecompliceerd verliep waardoor het ontslag van de patiënt uit het ziekenhuis niet is of zal worden uitgesteld vanwege cardiale of cerebrovasculaire complicaties.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Ernstige hartritmestoornissen die niet onder controle zijn gebracht, waaronder paroxysmale VT en SVT;
- Bekende ernstige aandoening van de aorta of mitralisklep;
- Klinische tekenen en/of symptomen van hartfalen die overeenkomen met NYHA klasse IV;
- Hypertrofische obstructieve cardiomyopathie of andere vormen van obstructie van de uitstroombaan van het linker ventrikel;
- Actieve myocarditis, pericarditis of endocarditis;
- Voorgeschiedenis van agranulocytose, ernstige trombocytopenie of ernstige stollingsziekte;
- Voorgeschiedenis van longembolie in de voorgaande 6 maanden;
- Bekende ernstige arteriële hypertensie die niet onder controle is gebracht;
- Bekend chronisch ernstig of matig nierfalen, met $\text{sCrCl} < 60 \text{ ml/min}$ of $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$;

- Huidige of eerdere bewegingsstoornissen zoals symptomen van parkinsonisme, restless legs, tremor, onstabiele gang van centrale origine.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	200
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vastarel MR 35 mg
Generieke naam:	Trimetazidine Dihydrochloride

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2013

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2010-022134-89-NL
CCMO	NL46320.008.13
Ander register	U1111-1145-1743 (WHO Universal Trial Number, UTN)