

EEN PROSPECTIEF, GERANDOMISEERD, VERGELIJKEND ONDERZOEK NAAR DE MET BIOLIMUS A9™ BEDEKTE BIOFREEDOM™-STENT VERSUS DE ONBEDEKTE METALEN GAZELLE*-STENT BIJ PATIËNTEN MET EEN VERHOOGD RISICO OP BLOEDINGEN

Gepubliceerd: 14-05-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

1) Veiligheid: Non-inferioriteit van de BioFreedom*-stent ten opzichte van de onbedekte metalen Gazelle*-stent bij patiënten die gedurende één maand zijn behandeld met DAPT gevolgd door alleen aspirine. Non-inferioriteit wordt geëvalueerd met behulp...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38988

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LEADERS FREE

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

atherosclerose, Coronaire hartziekte

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Biosensors SA

Overige ondersteuning: Biosensors Europe;S.A.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: angina, met geneesmiddel bedekte stents, onbedekte metalen stent, verhoogd bloedingsrisico

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten:

Veiligheid:

1. Combinatie van hartdood, myocardinfarct en zekere/waarschijnlijke stenttrombose na één jaar.

Werkzaamheid:

2. Het voorkomen van klinisch gestuurde re-vascularisatie van de doellaesie na één jaar.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten: [Bij alle in het protocol gedefinieerde

follow-up tijdstippen (1, 2 en 4 maanden en 1 en 2 jaar) tenzij anders aangegeven]

1. Primair eindpunt na 2 jaar

2. Bloeding volgens BARC-criteria

a. BARC 3 tot 5

- b. Alle BARC
- c. Per vasculaire aanprikplaats (femoraal/radiaal)
- 3. Alle individuele componenten van het primaire eindpunt (zie hieronder)
 - a. Hartdood
 - b. Myocardinfarct (volgens het concept van de *Third Universal Definitie* van een myocardinfarct) Q-wave, non-Q-wave en alle myocardinfarcten
 - c. Stenttrombose, volgens ARC-definitie van zeker en waarschijnlijk
- 4. Stenttrombose volgens ARC-definitie
 - a. Zeker, waarschijnlijk en mogelijk
 - b. Zeker
- 5. Dringende TLR
- 6. Klinisch gestuurde TLR op andere tijdstippen dan het primaire eindpunt
- 7. Klinisch gestuurde re-vascularisatie van het doelvat
- 8. Mortaliteit door alle oorzaken
- 9. Primaire eindpunten na 1 jaar, in patiënten met ten minste 1 behandelde laesie met een onderzoek stent van 3mm of minder in nominale diameter
- 10. Rendabiliteit (1 jaar) in vooraf bepaalde Europese landen
- 11. Kwaliteit van leven (1 jaar) in vooraf bepaalde Europese landen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Atherosclerose en coronaire trombose zijn een belangrijke oorzaak van vroegtijdig overlijden wereldwijd, waardoor veel mogelijk gezonde levensjaren verloren gaan. De doelstellingen van de behandeling voor patiënten met coronaire hartziekte zijn verbetering van de overleving en het verminderen van

het risico op een hartaanval en coronaire hartziekten symptomen.

Ballonangioplastiek met stenting van vernauwde coronaire laesies, die een gebrek aan bloedtoevoer veroorzaken aan het hart, kan de functionele status van de patient verbeteren.

Stents worden voortdurend verbeterd om voor betere uitkomsten voor de patiënt te zorgen. Momenteel zijn de meeste stents bedekt met een geneesmiddel om het risico van een nieuwe vernauwing te beperken. Een van de geneesmiddelen die algemeen wordt gebruikt, is Biolimus A9*, een sterk ontstekingsremmend middel dat de groei van bepaalde cellen in de slagaders onderdrukt.

Om te voorkomen dat bloed in de stent gaat stollen, moet het bloed enigszins worden verdund, dit wordt bereikt door de gelijktijdige behandeling met twee trombocytenaggregatieremmers (= remmen de samenklontering van de rode bloedplaatjes), (aspirine plus clopidogrel of prasugrel of ticagrelor). Het type stent dat met een geneesmiddel is bedekt, wordt een 'geneesmiddel-afgeevende stent' genoemd; voor dit type stent is een langere behandeling (6 tot 12 maanden) met twee trombocytenaggregatieremmers nodig dan voor de stent die niet met een geneesmiddel is bedekt, de zogenaamde 'onbedekte metalen stent' (bare metal stent, BMS). Voor een BMS is een behandeling met twee trombocytenaggregatieremmers nodig van slechts één maand, omdat de slagader in kortere tijd geneest met een onbedekte metalen stent dan met een geneesmiddel-afgeevende stent.

Hoewel de langere behandeling met twee geneesmiddelen bij de meeste patiënten geen schade veroorzaakt, wordt bij sommige patiënten het voordeel van het afgenomen risico van een nieuwe vernauwing tenietgedaan door een toegenomen bleedingsrisico doordat ze langer moeten worden behandeld met trombocytenaggregatieremmers. Er is een nieuwe generatie stents ontwikkeld, een stent bedekt met een geneesmiddel; 'met geneesmiddel bedekte stent'. Terwijl het geneesmiddel in geneesmiddel-afgeevende stents in een synthetische coating zit, die aan het metalen frame van de stent is bevestigd, wordt bij stents die met geneesmiddelen zijn bedekt geen coating gebruikt; het geneesmiddel wordt rechtstreeks op de stent aangebracht. Deze nieuwe stent kan in principe het voordeel van een deklaag met een geneesmiddel dat een nieuwe vernauwing voorkomt, combineren met het voordeel dat geen langdurige behandeling met twee trombocytenaggregatieremmers nodig is, omdat het genezingsproces mogelijk sneller verloopt dan met een geneesmiddel-afgeevende stent.

De stents die in dit onderzoek worden gebruikt zijn de laatste generatie stents, de met geneesmiddel bedekte stents of onbedekte stents (BMS).

De Leaders free studie zal het risico / voordeel onderzoeken van langdurige gebruik van twee bloedverdunnende middelen in angioplastiek en stent patiënten bij wie een verhoogd risico op bloedingen momenteel bekend is. De studie onderzoekt het gebruik van een kortere behandeling met twee trombocytenaggregatieremmers in vergelijking met het normale gebruik na een geneesmiddel-afgeevende stent implantatie.

Doel van het onderzoek

- 1) Veiligheid: Non-inferioriteit van de BioFreedom*-stent ten opzichte van de 4 - EEN PROSPECTIEF, GERANDOMISEERD, VERGELIJKEND ONDERZOEK NAAR DE MET BIOLIMUS A9T ...

onbedekte metalen Gazelle*-stent bij patiënten die gedurende één maand zijn behandeld met DAPT gevolgd door alleen aspirine. Non-inferioriteit wordt geëvalueerd met behulp van het samengestelde eindpunt van CD, MI en ST na 1 jaar.

2) Werkzaamheid: Superioriteit van de BioFreedom*-stent ten opzichte van de onbedekte metalen Gazelle*-stent als geëvalueerd met TLR na 1 jaar.

Onderzoeksopzet

Prospectief, multicenter, multinational, dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek waarbij 2456 patiënten kunnen deelnemen bij maximaal zeventig centra over de hele wereld. De patiënten worden 1:1 gerandomiseerd naar een van de 2 stentbehandelingen. Alle patiënten worden gedurende 2 jaar gevolgd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patient ondergaat standaard coronaire angioplastiek en er zal gebruik gemaakt worden van de volgende twee stents: Groep A. Biosensors Gazelle> onbedekte metalen coronaire stent: een stent die niet is bedekt met een geneesmiddel. Deze stent is goedgekeurd voor commercieel gebruik (CE-markering 2146002CE01). Groep B. Biosensors BioFreedom> coronaire stent: deze stent wordt vervaardigd door hetzelfde bedrijf en lijkt sterk op de Gazelle-stent, maar is bedekt met het geneesmiddel Biolimus A9>, waarvan is aangetoond dat het nieuwe vernauwingen van de slagader kan voorkomen.. + Eén maand aspirine plus clopidogrel/ prasugrel/ticagrelor. Testen en lichamelijk onderzoek na de procedure zijn de zelfde voor de twee groepen. Dit is routine voor de procedure en gebeurt onafhankelijk van de deelname of de patient aan dit onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Vóór en na de procedure gebruikt patiënt twee bloedverdunners om te voorkomen dat bloed in de stent gaat stollen. Deze geneesmiddelen, aspirine en clopidogrel (of prasugrel of ticagrelor) worden in dit ziekenhuis routinematig gebruikt bij stentplaatsing.

Patiënt krijgt mogelijk ook andere geneesmiddelen.

Controles na 1, 2 en 4 maanden en 1 en 2 jaar.

Als de patiënt geen problemen heeft, wordt controle na 2 en 4 maanden en na 2 jaar telefonisch uitgevoerd.

De controle na 1 maand en 1 jaar moet in het ziekenhuis plaatsvinden.

Vóór de procedure en vóór ontslag uit het ziekenhuis, worden bloedmonsters (ongeveer 2 eetlepels) afgenomen voor het onderzoek. Dit is routine en gebeurt onafhankelijk van de patiënt deelname aan dit onderzoek.

Vrouwen die in de vruchtbare leeftijd zijn, moeten binnen één week vóór de stentplaatsing een zwangerschapstest ondergaan om uit te sluiten dat de patiënt zwanger is. Alleen tests die in het behandelende ziekenhuis tot de

zorgstandaard behoren voor patiënten moeten gemaakt worden.

Risico:

Een klein aantal patiënten krijgt complicaties na de behandeling. De kans dat een patiënt een probleem krijgt, is afhankelijk van zijn/haar algemene gezondheid en zijn/haar hartaandoening.

Net als met andere behandelingen van de vernauwing van een of meer laesies in de kransslagaders, zijn de belangrijkste complicaties:

- Overlijden: minder dan 1%
- Hersenbloeding: 0,5%
- Hartaanval: 2-5%
- Bloeding (groot en klein): 2-5%. Het risico van plaatsing van een stent die is bedekt met een geneesmiddel in combinatie met een behandeling met trombocytenaggregatieremmers van slechts één maand, is het risico van een obstructie van de stent(s) - dit wordt stenttrombose genoemd - en het mogelijke risico van een hartaanval of overlijden vanwege deze obstructie. Het bekende risico van een stent zonder geneesmiddel in vergelijking met een geneesmiddel-afgevend stent is het vaker (tot 20%) optreden van een nieuwe vernauwing van de kransslagaders.

Andere risico's voor beide stents zijn het feit dat in sommige gevallen geen dotterprocedure kan worden uitgevoerd vanwege technische moeilijkheden bij het doorvoeren van de ballon of de stent door de vernauwde slagader.

Gedurende de procedure, zijn röntgenstralen om de stent naar de juiste positie te leiden gebruikelijk. In het onderzoek wordt geen andere straling gebruikt; patiënt blootstelling aan straling maakt deel uit van de normale zorg en zou geen extra risico met zich mee moeten brengen. Hoge doses röntgenstraling kunnen de huid mogelijk beschadigen, maar we verwachten echter niet dat deze procedure de aanvaarde drempel zal overschrijden.

Mogelijke voordelen:

De informatie die tijdens het onderzoek wordt verzameld, kan mogelijk in de toekomst de behandeling verbeteren van patiënten met een verhoogd bloedingsrisico en een aandoening van de kransslagaders.

Contactpersonen

Publiek

Biosensors SA

Rue de Lausanne 29

Morges CH-1110

CH

Wetenschappelijk

Biosensors SA

Rue de Lausanne 29
Morges CH-1110
CH

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)

Iedere indicatie voor PCI-S bij patiënten met een verhoogd bloedingsrisico en kandidaten voor 1 maand DAPT. Hiertoe behoren ook kandidaten met stabiele angina, stille ischemie, ACS (STEMI en niet-STEMI), niet-natieve laesies en restenose binnen de stent. De patiënt moet schriftelijk toestemming geven na geïnformeerd te zijn.;Redenen voor ongeschiktheid voor een behandeling van > 1 maand met twee trombocytenaggregatieremmers moeten een of MEER van de volgende criteria omvatten:

1. Aanvullende behandeling met orale anticoagulantia die volgens planning na PCI wordt voortgezet
2. Leeftijd ≥ 75 jaar
3. Hgb < 11 g/dl bij baseline (of anemie waarvoor een transfusie nodig is gedurende de 4 weken voorafgaand aan randomisatie)
4. Eerdere intracerebrale bloeding
5. Een beroerte in de afgelopen 12 maanden
6. Ziekenhuisopname wegens bloeding in de afgelopen 12 maanden
7. Andere kanker dan huidkanker die < 3 jaar is gediagnosticeerd of behandeld
8. Gepland dagelijks gebruik van NSAID (een andere NSAID dan aspirine) of steroïden gedurende > 30 dagen na PCI

9. Geplande ingreep waarvoor DAPT moet worden onderbroken (binnen de komende 12 maanden)
10. Nierfalen, gedefinieerd als: creatinineklaring < 40 ml/min
11. Trombocytopenie (PLT < 100.000/mm³)
12. Ernstige chronische leverziekte, gedefinieerd als: patiënten met een van de volgende factoren: spataderlijke bloeding, ascites, hepatische encefalopathie of geelzucht
13. Verwachte niet-naleving van langdurige DAPT vanwege andere medische redenen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Zwangere en zogende vrouwen
2. Patiënten die zich naar verwachting niet aan 1 maand DAPT zullen houden
3. Patiënten die langer dan één week na de indexprocedure een geplande, gefaseerde PCI-procedure moeten ondergaan
4. Geplande procedure voor andere dan onderzoekstents of stand-alone POBA of stand-alone atherectomie
5. Actieve bloeding ten tijde van de inclusie
6. Referentievatdiameter < 2,25 - > 4,0 mm
7. Cardiogene shock
8. Naar alle waarschijnlijkheid geen naleving van langdurige behandeling met één trombocytenaggregatieremmer
9. Een bekende overgevoeligheid of contra-indicatie voor aspirine, clopidogrel (of prasugrel of ticagrelor indien van toepassing), roestvrij staal, Zink, Biolimus A9 of gevoeligheid voor contrastmiddelen die met premedicatie onvoldoende onder controle kan worden gehouden
10. PCI gedurende de afgelopen 12 maanden voor een laesie anders dan de target laesie van de indexprocedure
11. Deelname aan een ander klinisch onderzoek (12 maanden na de indexprocedure).
12. Patiënten met een levensverwachting van < 1 jaar
13. Patiënten die vallen onder gerechtelijke bescherming, mentorschap en curatele (alleen voor Frankrijk)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd

Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	14-06-2013
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Met BA9 bedekte Biosensors BioFreedom coronaire stent
Registratie:	Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Isala Klinieken (Zwolle)

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
ClinicalTrials.gov	NCT01623180
CCMO	NL43274.075.13