

REPRISE II: herpositioneerbare percutane vervanging van de stenotische aorta hartklep door implantatie van het Lotus Hartklep Systeem - Evaluatie van Veiligheid en Werkzaamheid

Gepubliceerd: 09-09-2013 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Evalueren van de veiligheid en werkzaamheid van het Lotus Hartklep Systeem voor transcatheter aortaklep vervanging (TAVR) bij symptomatische proefpersonen met ernstig verkalkte aortaklep-vernauwing (stenose) die overwogen worden hoog risico te lopen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40520

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

REPRISE II

Aandoening

- Hartklepaandoeningen
- Hart therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

Symptomatische Aorta Hartklep Stenose; Vernauwde aorta hartklep

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Boston Scientific International

Overige ondersteuning: Sponsor van het onderzoek is Boston Scientific Structural Heart; a division of Boston Scientific Corporation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Aorta Lotus Hartklep Systeem, Herpositioneerbaar, Percutaan, Vervanging

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Primair Device Werkzaamheid Eindpunt: gemiddelde aortaklep drukgradiënt op 30 dagen post-implant procedure zoals gemeten door echocardiografie en door een onafhankelijk core laboratorium
- Primair Veiligheidseindpunt: alle-oorzaken mortaliteit op 30 dagen post-implantatie procedure

Secundaire uitkomstmaten

- Effectief opening aortaklepbladen op 30 dagen gemeten met echocardiografie en beoordeeld door een onafhankelijke core laboratorium
- Device werkzaamheidseindpunten peri-en post-procedure:
 - * succesvolle vasculaire toegang, levering en ontplooiing van het Lotus Hartklep Systeem, en succesvol terug ophalen van het afleveringssysteem
 - * succesvolle herpositionering van het Lotus Hartklep Systeem als herpositionering wordt geprobeerd
 - * succesvol terug ophalen van het Lotus Hartklep Systeem als terug ophalen wordt geprobeerd
 - * graad van aortaklep regurgitatie: paravalvulaire, centrale en gecombineerde
- Device succes gebaseerd op de Valve Academic Research Consortium definities

(VARC)

- Extra metingen gebaseerd op de VARC eindpunten en definities zullen gedurende het onderzoek worden verzameld:

- * veiligheidseindpunten beoordeeld door een onafhankelijke Commissie Klinische Events (CEC) : mortaliteit, beroerte, hartinfarct, bloedingen, enz.
- * prothetische aortaklep werkzaamheid zoals gemeten door transthoracale echocardiografie (TTE) en beoordeeld door een onafhankelijk core laboratorium
- * functionele toestand
- * neurologische toestand
- * gezondheidstoestand

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Rechtvaardiging voor het gebruik van het studie-device bij menselijke proefpersonen

De incidentie van aortastenose (AS) neemt toe als gevolg van de vergrijzing van de wereldwijde bevolking en het gebrek aan drugs therapieën om het stenose proces te voorkomen, tegen te houden, of effectief te vertragen . Bijna 5% van de personen > 75 jaar hebben een zekere mate van AS. Zodra de symptomen zich manifesteren, is de prognose slecht, vooral wanneer verbonden met congestief hartfalen. Succesvolle behandeling van aortaklep obstructie kan leiden tot verbetering van de symptomen, hemodynamische parameters, systolische functie en cardiale hypertrofie met verhoogde overleving.

Chirurgische aortaklepvervanging (SAVR) blijft de gouden standaard behandeling voor de behandeling van patiënten met ernstige AS. Echter, is het operatierisico verhoogd bij ouderen, bij patiënten met bijkomende kransslagaderziekte of ernstig verminderde linker ventrikel (LV) functie, en personen met geassocieerde comorbiditeiten zoals cerebrale en perifere vasculaire aandoeningen, nierfalen en respiratoire dysfunctie. Percutane transluminale aorta valvuloplastie, die werd geïntroduceerd als een alternatief voor SAVR bij ouderen en / of een hoog-risico patiënten, kan symptomatische verlichting en / of tijdelijke verbetering geven, maar biedt geen definitieve behandeling bij patiënten met ernstig verkalkte AS. Het is ook geassocieerd met

een relatief hoge mortaliteit en complicaties.

Transcatheter aortaklepvervanging is onlangs naar voren gekomen als een alternatief voor de chirurgische benadering in de behandeling van ernstige AS bij personen die geen geschikte kandidaten zijn voor openhartchirurgie. Deze technologie wordt in het algemeen beperkt tot de patiënten die geen operatie kunnen ondergaan of hoog risico lopen bij een operatie. Bewijs van de veiligheid van de procedure met behulp van een met ballon-uitzetbare of een zelfexpanderende bioprothetische hartklep is snel opgebouwd door observationele studies, device-specifieke registries, nationale registries, en gerandomiseerde gecontroleerde studies. Tot 2-jaar follow-up in het PARTNER VS IDE onderzoek zijn er significante verminderingen van mortaliteit en herhaalde ziekenhuisopnames aangetoond in vergelijking met standaard medische therapie bij patiënten ongeschikt voor SAVR, en soortgelijke sterftecijfers in vergelijking met chirurgische klepvervanging in hoog-chirurgisch risico patiënten. Een expert consensus document over TAVR werd onlangs gepubliceerd. Gerelateerde literatuur wordt verwezen in het onderzoeksprotocol.

Tabel 4.1 1 in het protocol geeft een overzicht van de peri-operatieve events tot 30 dagen follow-up na de procedure uit verschillende TAVR studies met soortgelijke patiënten als degenen gepland voor deze studie, evenals de resultaten van het inoperabel cohort (Cohort B) en hoog risico cohort (Cohort A) met ernstige aortastenose ingesloten in de PARTNER VS IDE studie. Een meer gedetailleerd overzicht van de beschikbare literatuur wordt gegeven in de Investigator Brochure.

REPRISE I Studie

De hiervoor genoemde resultaten niettegenstaande, TAVR met vroege generatie devices is in verband gebracht met een verhoogd risico op een beroerte versus chirurgische klepvervanging. Cerebrovasculaire accidenten en vasculaire complicaties in verband met TAVR zijn significante voorspellers van sterfte geweest. De paravalvulaire terugvloei wordt vaker gezien met TAVR vergeleken met chirurgie en is ook gepaard met hogere vroege en late sterfte. Terwijl zorgvuldige patiënten-selectie kan dienen om deze risico's te beperken, kunnen verbeteringen in het device-ontwerp, zoals gezien met het Lotus Hartklep Systeem (paragraaf 5.1 van het studie protocol), ook leiden tot meer nauwkeurige plaatsing, minimaliseren of elimineren van paravalvulaire regurgitaties oprispingen, en vermijden van klep-in-klep re-interventies. De prospectieve, éénarmige, multicentrische REPRISE I (herpositioneerbare percutane vervanging van vernauwde aortaklep door Implantatie van Lotus * Valve System) haalbaarheidsstudie (N = 11) onderzocht de acute veiligheid en de werkzaamheid van het Lotus Hartklep Systeem bij symptomatische patiënten met verkalkte vernauwde aortaklep die werden beschouwd als een hoog risico voor chirurgische klepvervanging. Het primaire eindpunt was klinisch procedure succes, gedefinieerd als succesvolle implantatie van een Lotus Hartklep (per de Valve Academic Research Consortium [VARC] definities) zonder belangrijke ongunstige cardiovasculaire en cerebrovasculaire events (MACCE, gedefinieerd als mortaliteit door alle oorzaken, peri-procedureel hartinfarct $\leq$ 72 uur na de index procedure, ernstige beroerte, urgente conversie naar chirurgie of

herhaalde procedure voor klep-gerelateerde dysfunctie) in het ziekenhuis tot en met ontslag of tot 7 dagen na de procedure, dewelke eerst plaatsvindt.

Klinische follow-up loopt tot 5 jaar na de implantatie.

Tot op heden bereikte de studie het primaire eindpunt, dat werd bereikt in 9 van de 11 proefpersonen. Het Lotus Hartklep Systeem werd met succes geïmplantéerd in alle 11 proefpersonen, maar er was een device falen bij 1 implantatie op basis van niet voldoen aan één van de vier VARC criteria voor device succes. Het Echocardiografie Core Lab concludeerde dat het device falen (gemiddelde aortaklep drukgradiënt > 20 mmHg) het gevolg was van een hyperdynamische staat in de proefpersoon en merkte op dat de kunstklep goed bleek te functioneren. Tien (10) van 11 proefpersonen hadden geen MACCE tijdens de opname; er waren geen doden en er was 1 belangrijk herseninfarct, gebaseerd op voorlopige beoordeling door de CEC (Klinisch Events Comité) en in afwachting van een volledige beoordeling op basis van de 90 dagen follow-up.

Paravalvulaire terugvloeit bij ontslag-TTE was mild bij 2 proefpersonen, triviaal bij 1 proefpersoon, en afwezig in de andere 8 proefpersonen; deze resultaten zijn gunstig in vergelijking met gepubliceerde data.

Tot op heden, gegevens zijn beschikbaar tot 6 maand. Er waren geen extra MACCE events vanaf primair eindpunt. Bij aanvang waren alle REPRISE I proefpersonen NYHA klasse II (n = 6) of klasse III (n = 5). Deze verdeling is significant verbeterd op 6 maanden (6 in klasse I, 4 in klasse II, 1 tot klasse III; P = 0.004). De gemiddelde aortaklep gradiënt was $13,9 \pm 3,8$ mm Hg voor de cohort op 6 maanden, en dit is minder dan het VARC criterium van 20 mmHg, en er was geen matige of ernstige paravalvulaire aortaregurgitatie. De resultaten van de REPRISE I haalbaarheidsstudie ondersteunen de acute veiligheid en de werkzaamheid van het Lotus Hartklep Systeem.

Rechtvaardiging voor het Studie Design

Zoals hierboven opgemerkt, biedt het Lotus Hartklep Systeem potentieel een aantal betere werkzaamheden en veiligheden dan die van eerdere TAVR devices. Deze omvatten een vooraf geladen leveringssysteem, vroeg functioneren van de hartklepbladen ter onderhoud van de hemodynamische stabiliteit bij ontplooiën van de klep, beter in staat om de klep juist te plaatsen bij de eerste poging dankzij de radiopake marker, mogelijkheid om de hartklep te herpositioneren indien eerste implementatie niet optimaal wordt beschouwd, het vermogen om de hartklep terug uit te halen indien tijdens de procedure besloten wordt niet te implanteren, en de buitenste afdichting ontworpen om paravalvulaire lekkage te minimaliseren. De verwachte risico's en voordelen verbonden met zowel het Lotus Hartklep Systeem en met deelname aan dit klinisch onderzoek zijn samengevat in de Investigator Brochure en in paragraaf 19 van dit document. De conclusie van deze de risico-baten-analyse tonen aan dat de bekende risico's van de procedure en het specifieke gebruik van het Lotus Hartklep Systeem werden afgezwakt tot aanvaardbare grenzen en zijn vergelijkbaar met die van de bestaande transcatheter aortakleppen. Ook werd geconcludeerd dat de hiervoor genoemde ontwerpkenmerken procedurele veiligheid kunnen verbeteren. De beschikbare sponsor-trainingsprogramma's en proctorship voor artsen verminderen het risico nog verder. Het resultaat is een procedure met een resterend risico

vergelijkbaar met die van momenteel beschikbare transcatheter aorta kleppen en groot potentieel voordeel in vergelijking met andere alternatieven.

Derhalve wordt vastgesteld dat:

- Alle geldende risico's worden geadresseerd door middel van geschikte tests en eventuele restrisico's zijn aanvaardbaar wanneer afgewogen tegen de mogelijke voordelen voor de proefpersoon.
- De potentiële voordelen van het gebruik van het device wegen op tegen de risico's.

Doel van het onderzoek

Evalueren van de veiligheid en werkzaamheid van het Lotus Hartklep Systeem voor transcatheter aortaklep vervanging (TAVR) bij symptomatische proefpersonen met ernstig verkalkte aortaklep-vernauwing (stenose) die overwogen worden hoog risico te lopen bij chirurgische hartklep vervanging.

Onderzoeksopzet

De REPRISE II klinische studie is een prospectieve, éénarmige, multicentrische studie ontworpen om de veiligheid en werkzaamheid van het Lotus Hartklep Systeem voor TAVR te evalueren in symptomatische proefpersonen met ernstig verkalkte aortaklepvernauwing en die hoog risico lopen voor chirurgische aortaklep vervanging (SAVR).

Onderzoeksproduct en/of interventie

De ingreep bestaat uit: - voorbereiding van de proefpersoon voor de percutane ingreep volgens standaard technieken. De commercieel goedgekeurde Lotus Toegangsset zal gebruikt worden als ingang voor het Lotus Hartklep Systeem gedurende de ingreep. - een ballon valvuloplastie op de eigen hartklep moet uitgevoerd worden volgens de standaard technieken met een adequate maat van valvuloplastie ballon - voorbereiding en het gebruik van het Lotus Hartklep Systeem: de implantatie procedure vereist 2 operatoren: eerste en tweede operator. Beiden moeten voldoen aan de gebruiksaanwijzing en moeten getraind en gecertificeerd zijn door Boston Scientific personeel volgens het trainingsplan vooraleer uitvoeren van de procedure.

Inschatting van belasting en risico

De belasting van deelname aan het onderzoek zou kunnen gerelateerd zijn aan de jaarlijkse controlebezoeken tot 5 jaar na de ingreep. Enerzijds zijn deze geplande controlebezoeken positief voor de proefpersonen gezien ze nauwgezet opgevolgd zullen worden, anderzijds kunnen deze jaarlijkse controlebezoeken ook als belasting ervaren worden gezien ze tot 5 jaar na de ingreep gepland zijn binnen een relatief strikt tijdsbestek. Er zal ook op regelmatige tijdstippen (baseline, 30 dagen, 6 maand, 1 jaar, 3 jaar en 5 jaar) gevraagd worden Kwaliteit van Leven vragenlijsten in te vullen. Dit kan opnieuw belastend

ervaren worden de proefpersonen. De belasting van andere geplande onderzoeken hangt af van de routine praktijk in het ziekenhuis. Voor zover bepaalde geplande onderzoeken ook deel uitmaken van de routine onderzoeken zijn ze dus geen extra belasting voor de proefpersonen.

Dit onderzoek kan bijwerkingen of risico*s inhouden zoals hierboven beschreven in sectie E. Patiënten die deelnemen aan dit onderzoek worden blootgesteld aan gelijkaardige risico*s vergeleken met patiënten die niet deelnemen aan deze studie maar hetzelfde type ingreep ondergaan met een ander type hartklep. Het is ook onzeker wat het risico is om bovenstaande bijwerkingen daadwerkelijk te ervaren bij implantatie van Lotus* hartklep gezien deze hartklep nog in de onderzoeksfase is. Er kunnen ook bijkomende risico*s of bijwerkingen zijn die momenteel nog onbekend of niet te voorzien zijn.

Bijwerkingen en/of risico*s kunnen geassocieerd zijn met de ingreep en de Lotus* hartklep of met de medicatie of met de bestraling tijdens de ingreep . Als gevolg van de bijwerkingen of risico*s zou het kunnen dat een medische interventie nodig is, inclusief een her-ingreep en vervanging van Lotus* hartklep. Dit zou ook fataal kunnen zijn.

Contactpersonen

Publiek

Boston Scientific International

rue René Caudron 2
St-Quentin-en-Yvelines CEDEX 78961
FR

Wetenschappelijk

Boston Scientific International

rue René Caudron 2
St-Quentin-en-Yvelines CEDEX 78961
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)

IC1. Patiënt is ≥ 70 jaar

IC2. Patiënt heeft gedocumenteerde verkalkte nieuwe aortaklep stenose met een initiële aorta klep gebied (AVA) $< 1.0 \text{ cm}^2$ (of AVA index van $< 0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) en ofwel een gemiddelde druk gradiënt $> 40 \text{ mmHg}$ ofwel een jet velocity $> 4 \text{ m/sec}$, zoals gemeten via echocardiografie

IC3. Patiënt heeft een gedocumenteerde maat van aortaring tussen ≥ 20 and $\leq 27 \text{ mm}$ gebaseerd op pre-procedure diagnostische beeldvorming

IC4. Symptomatische aorta klep stenose met NYHA Functional Class $\geq \text{II}$

IC5. Subject heeft hoog risico voor chirurgische harkklep vervanging gebaseerd op ten minste 1 van de volgende:

a. Society of Thoracic Surgeons (STS) score $\geq 8\%$, en/of

b. Overeenstemming binnen het hart team (inclusief een persoonlijke evaluatie door een ervaren cardio-chirurg) dat de patiënt hoog operatief risico loopt op ernstige morbiditeit of mortaliteit bij chirurgische hartklep vervanging

IC6. Hart team (inclusief een ervaren cardio-chirurg) beoordeling dat de patiënt voordeel zal hebben van de hartklep vervanging.

IC7. Patiënt (of wettige vertegenwoordiger) begrijpt de studie vereisten en de behandelingsprocedures, en verleent schriftelijke geïnformeerde toestemming.

IC8. Patiënt, familielid, en/of wettige vertegenwoordiger stemt in en patiënt is in staat om terug te keren naar het ziekenhuis voor de vereiste geplande controlebezoeken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

EC1. Patiënt heeft aangeboren unicuspie (éénbladige) of bicuspie (tweebladige) aortaklep.

EC2. Patiënt met een acuut hartinfarct binnen 30 dagen voor de index procedure

EC3. Patiënt heeft een cerebrovasculair accident (CVA) of transient ischemisch infarct (TIA) gehad in de voorbije 6 maanden, of heeft een permanent neurologisch defect voor studie

deelname

EC4. Patiënt is aan dialyse of heeft serum creatinine level >3.0 mg/dL or 265 µmol/L

EC5. Patiënt heeft een reeds bestaande prothetische hartklep (aorta of mitralis) of een prothetische ring in om het even welke positie.

EC6. Patiënt heeft >=3+ mitralis regurgitatie, >=3+ aorta regurgitatie of >=3+ tricuspidale regurgitatie (i.e., patiënt mag niet meer dan gematigde mitralis, aorta of tricuspidalis regurgitatie hebben)

EC7. Patiënt moet spoedingreep ondergaan voor om het even welke reden

EC8. Patiënt heeft een endocarditis gehad binnen de laatste 12 maanden voor de index procedure of evidentie voor een actieve systemische infectie of sepsis

EC9. Patiënt heeft echocardiografische evidentie van intra-cardiale massa, thrombus of vegetatie

EC10. Patiënt heeft Hgb <9 g/dL, bloedplaatjes <50,000 plaatjes/mm³ of >700,000 plaatjes/mm³, of witte bloed cellen <1,000 cellen/mm³.

EC24. Patiënt heeft onbehandelde stoornis van geleidingssysteem (vb/ type II 2de graads AV blok) dat in de opinie van de behandelende arts klinisch significant is en een pacemaker implantatie vereist.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-09-2013
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Aorta Hartklep Systeem
Registratie:	Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-09-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-04-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	NCT01627691
CCMO	NL44883.078.13