

Bewijs klinisch voordeel ART (Abluminal Reservoir Technology) in ongeselecteerde patiëntengroep

Gepubliceerd: 15-05-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Beoordelen van klinische prestaties van Cre8 bij ongeselecteerde populatie.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Kransslagaderaandoeningen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON44679

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PARTICIPATE studie

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

kransslagader verkalking, stenose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: CID S.p.A.

Overige ondersteuning: CID S.p.A.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Diabetische, Medicijnhoudende stent, PCI, Polymeer vrij

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt: Incidentie van gecombineerd klinisch eindpunt na 6 maanden:

Cardiale dood / MI (myocardinfarct) in doelvast / Klinisch geïndiceerde TLR*

(Target Lesion Revascularization - revascularisatie van het doelvast)

*Hulpmiddelgerelateerd gecombineerd eindpunt

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Incidentie van gecombineerde klinische eindpunten na 30 dagen, 1 jaar en jaarlijks tot 5 jaar na de indexprocedure:

- Cardiale dood / MI (myocardinfarct) in doelvast / Klinisch geïndiceerde TLR* (Target Lesion Revascularization - revascularisatie van het doelvast)

- Alle doden / Alle myocardinfarcten (MI) / Alle herhaalde revascularisaties **

*Hulpmiddelgerelateerd gecombineerd eindpunt **Patiëntgerelateerd gecombineerd eindpunt

- Incidentie van stenttrombose gedurende de duur van het onderzoek, geclassificeerd overeenkomstig ARC-definitie;

- Angiografische metingen in stent en in segment (diameter referentievast; minimale lumendiameter; % diameter stenose; binaire restenose; laat lumenverlies) voor en na interventie en follow-up na 6 maanden, bij de eerste

100 patiënten die behoren tot de vooraf gespecificeerde diabetische subgroep.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ontwikkeling, de klinische validatie en het grootschalige gebruik van drug-eluting stents (DES) (medicijn-afgevend stents) hebben de behandeling van patiënten met kransslagaderziekten gerevolutioneerd. Grootschalige prospectieve multicentrum dubbelblinde gerandomiseerde onderzoeken hebben het sterke bewijs geleverd dat sirolimus-eluting stents (SES), paclitaxel-eluting stents (PES) en zotarolimus-eluting stents (ZES) op aanmerkelijke wijze angiografische restenose beperken en gebeurtenisvrije overleving verbeteren vergeleken met niet-gecoate stents (BMS - Bare Metal Stents) na implantatie in oorspronkelijke kransslagaders¹⁻⁴. Desalniettemin hebben hogere percentages late en zeer late stenttrombose met SES en PES, waarschijnlijk wegens een vertraagde en onvolledige endothelialisatie vergeleken met BMS, aanleiding gegeven tot bezorgdheid inzake de veiligheid van DES als klasse⁵⁻⁸. Om die reden zijn, naast klinische onderzoeken, histopathologische beoordelingen gemaakt van de kransslagaders van patiënten die na implantatie van DES overleden zijn, om de helingstoestand van het bloedvat te onderzoeken. Het verkregen bewijs gaf aan dat de polymeercomponenten (vooral stabiele polymeren) die werden gebruikt om het medicijn in DES van de eerste generatie te dragen, geassocieerd kunnen worden met een plaatselijke ontstekingsreactie, geassocieerd met plaatselijke hypergevoeligheid en eosinofiele infiltratie, met daaruit volgende alteratie van de vaatwand en vertraging van de vorming van het endothelium⁹⁻¹¹. Aangezien het specifieke stentontwerp en/of de polymeereigenschappen van invloed kunnen zijn op de prestaties van DES, hebben talrijke onderzoeken zich gericht op de vergelijkende beoordeling van verschillende DES, met tegenstrijdige resultaten¹²⁻¹⁸.

Er bestaat derhalve de klinische behoefte aan verbeterde stentontwerpen die een hogere veiligheid en betere doeltreffendheidsprofielen bieden in vergelijking met de vroegere stentplatformen.

Dankzij talrijke, consistente klinische bewijzen die verzameld zijn over DES van de eerste generatie, zijn er nieuwe technologieën ontwikkeld die geleid hebben tot de creatie van hulpmiddelen met toedieningssystemen die gebaseerd zijn op het gebruik van meer biocompatibele of bioabsorbeerbare (PLA) polymeren en cytostatische medicijnen vergelijkbaar met sirolimus (hulpmiddel Xience V - everolimus; hulpmiddel Endeavor Resolute - zotarolimus, hulpmiddel Biomatrix - biolimus).

De klinische gegevens die met deze tweede generatie zijn verkregen, hebben bij alle geteste hulpmiddelen geen verminderde doeltreffendheid dan DES van de eerste generatie en een beter, hoewel statistisch insignificant, veiligheidsprofiel aangetoond¹⁹⁻²¹.

Voor wat betreft de meest verbreid gebruikte tweede generatie DES, EES (Xience V), zijn, na een klein first-in-man onderzoek (SPIRIT I), de betreffende veiligheid en doeltreffendheid nader bestudeerd in grotere gerandomiseerde onderzoeken op patiënten met niet-complexe laesies, waarin EES vergeleken werd met PES (SPIRIT II en III)^{22, 23}, en waarbij zijn angiografische superioriteit en klinische niet-inferioriteit werd aangetoond. Bij de beoordeling van de klinisch significante verschillen tussen verschillende DES is een stap vooruit gemaakt met een nieuw gerandomiseerd onderzoek dat EES met PES vergelijkt, opgezet voor het testen van superioriteit in de klinische resultaten (SPIRIT IV) en groot genoeg om gegevens over patiëntsubgroepen te verstrekken, met name patiënten met diabetes²⁴.

Momenteel worden DES van de derde generatie in mensen beoordeeld, die ontwikkeld zijn om de mogelijke bijwerkingen in verband met de aanwezigheid van het polymeer te minimaliseren. Om de aanwezigheid van het polymeer op het oppervlak van het hulpmiddel te vermijden, worden diverse platformen beoordeeld: die met een poreus oppervlak waarop het onvermengde medicijn wordt geplaatst (BioFreedom stent, Biosensor)²⁵ en die met gaten die in de richting van het intraluminale gedeelte worden afgesloten door een bioabsorbeerbaar polymeer waarop het medicijn wordt aangebracht (Nevo stent, Cordis)²⁶.

Een derde optie om de noodzaak van polymeren te vermijden, is gebruikt in de nieuwe CRE8 DES, die wordt gekenmerkt door een polymeervrij platform met abluminale reservoirs om de Amphilimus formulering af te geven (Sirolimus geformuleerd met organisch vetzuur). Dit hulpmiddel is getest tegenover Taxus Liberté in een gerandomiseerd klinisch onderzoek, om de angiografische doeltreffendheidsresultaten van niet-inferioriteit te beoordelen (zie de onderzoekersbrochure voor gedetailleerde gegevens).

Aangezien de subgroep van diabetische patiënten goed vertegenwoordigd was in het onderzoek, is een post-hoc analyse op diabetici verricht, die aantoonde dat deze hoogrisico-groep kon profiteren van implantatie van Cre8 (lumenverlies na 6 maanden $0,12 \pm 0,29$ t.o.v. $0,43 \pm 0,41$ mm) ²⁷.

Wetend dat de aanwezigheid van diabetes mellitus (met name diabetes die insuline vereist) een consistente, onafhankelijke voorspeller van restenose in de meeste stentonderzoeken en -registers is geweest en dat sommige SES-onderzoeken vragen hebben opgeroepen over de relatieve doeltreffendheid van rapamycine-analoog-afgevendende stents in patiënten met diabetes ^{28,29}, is het onderhavige onderzoek opgesteld met een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse van diabetische patiënten, die ook een angiografische followup-controle omvat van de eerste 100 betrokken diabetici, om te beoordelen of de aanvankelijke resultaten die in het first-in-man onderzoek zijn verkregen, ook zijn getransponeerd op patiënten uit de alledaagse klinische praktijk.

Doel van het onderzoek

Beoordelen van klinische prestaties van Cre8 bij ongeselecteerde populatie.

Onderzoeksopzet

Prospectief, multicentrum onderzoek

Inschatting van belasting en risico

Klinisch bezoek: follow-up na 6 maanden.

Telefoontje: 30 dagen, jaarlijks tot 5 jaar na de procedure.

Angiografische controle follow-up na 6 maanden bij de eerste 100 aangeworven diabetische patiënten.

Schatting voltooide aanwerving: 12 maanden;

Geschatte primaire voltooiingsdatum: tweede kwartaal 2013;

Geschatte laatste patiënt uit: vierde kwartaal 2017.

Contactpersonen

Publiek

CID S.p.A.

strada Crescentino s/n
Saluggia VC 13040
IT

Wetenschappelijk

CID S.p.A.

strada Crescentino s/n
Saluggia VC 13040
IT

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

5 - Bewijs klinisch voordeel ART (Abluminal Reservoir Technology) in ongeselecteerde ... 27-05-2025

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Leeftijd >18 jaar;
- Patiënten met symptomen van stabiele angina of gedocumenteerde stille ischemie;
- Patiënt met kransslagaderziekte in het bereik tussen 0 en 22 overeenkomstig de Syntax-score;
- Patiënten met acuut coronair syndroom, inclusief onstabiele angina, NSTEMI en STEMI;
- Patiënt is verkiesbaar voor percutane coronaire interventie (PCI) en is een acceptabele kandidaat voor chirurgische revascularisatie (CABG);
- Linkerventrikel-ejectiefractie $> 30\%$;
- De-novo doellaesies met diameter stenose > 50 (inclusief totale occlusie);
- Doellaesie gesitueerd in een doelvat met een diameter tussen 2,5 tot 4,0 mm;
- Patiënt is geïnformeerd over het karakter van het onderzoek en stemt in met de betreffende voorwaarden en heeft schriftelijke geïnformeerde toestemming verleend zoals goedgekeurd door het Ethisch Comité van de respectieve klinische locatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Vrouwen die potentieel zwanger zijn of borstvoeding geven;
- Bekende allergieën voor trombocytenaggregatieremmers, anticoagulantia, contrastmedia, sirolimus of kobalt-chroom;
- Acute of chronische nierfunctiestoornis (gedefinieerd als creatinine groter dan 2,5 mg/dl of in dialyse);
- Trombocytopenie (trombocytenaantal minder dan $100.000/\text{mm}^3$) of hypercoagulatie;
- Bekende belangrijke maag-darm-bloedingen of bloed in de urine in de afgelopen 6 maanden;
- Patiënt die bloedtransfusie weigert;
- Patiënt die momenteel een behandeling met immuunsuppressiva volgt;
- Patiënt met geplande operatie binnen 6 maanden na de indexprocedure, tenzij dubbele behandeling met trombocytenaggregatieremmers tijdens de perioperatieve periode wordt aangehouden;
- Andere ziekten die de voltooiing van de onderzoeksprocedures kunnen hinderen, of een levensverwachting van minder dan 1 jaar;
- Deelname aan een ander onderzoek betreffende een medicijn of hulpmiddel dat niet het primaire eindpunt heeft voltooid of de eindpunten van het onderhavige onderzoek zou kunnen verstoren;
- Patiënt die een revascularisatie van een doelvat met een DES heeft ondergaan in de drie maanden voorafgaand aan de indexprocedure;

- Doellaesie is gesitueerd bij of wordt verzorgd door een arteriële of veneuze bypass.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	02-07-2012
Aantal proefpersonen:	276
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Medicijnhoudende stent - CRE8
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-05-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2018
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
CCMO	NL39704.060.12