

BIOTRONIK- *Een prospectief, gerandomiseerd, multicenteronderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van de siroLimus-eluerende Orsiro-stent bij de behandeling van proefpersonen met ten hoogste twee de novo coronaire laesies* - IV

Gepubliceerd: 08-07-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het evalueren van de veiligheid en de werkzaamheid van de Orsiro voor de behandeling van proefpersonen met ten hoogste 2 coronaire atherosclerotische de novo-laesies.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44708

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BIOFLOW-IV

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

coronaire stenose, vernauwing van een kransslagader die het hart van bloed voorziet

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Biotronik

Overige ondersteuning: Study Sponsor - BIOTRONIK AG / Ackerstrasse 6 / 8180 - Buelach / Switzerland

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Coronaire hartziekte, Geneesmiddelaafgevend stents Gerandomiseerde gecontroleerde studie, Percutane coronaire interventie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van het voornaamste gerandomiseerde gecontroleerde onderzoek (RCT) is het percentage voor falen van het doelvast (TVF) na 12 maanden, gedefinieerd als een klinisch onderbouwde revascularisatie van het doelvast (TVR), een Q-golf of non-Q-golf myocardiinfarct (MI) van het doelvast, de noodzaak van een CABG of cardiale dood. Het primaire eindpunt wordt geëvalueerd voor alle proefpersonen die zijn gerandomiseerd naar onderzoeksstents (Orsiro of XIENCE), conform de toewijzing aan de hand van EDC (elektronische gegevensvastlegging). Het farmacokinetische (FK) subonderzoek heeft geen primair eindpunt. Het RCT wordt wat betreft het primaire eindpunt als afgerond beschouwd als alle proefpersonen de 12 maanden durende follow-up hebben beëindigd.

Secundaire uitkomstmaten

De hieronder vermelde eindpunten worden beoordeeld op gebeurtenissen die zich voorafgaand aan ontslag en 1, 6 en 12 maanden en 2, 3, 4 en 5 jaar na de

procedure voordeden. Proefpersonen die zijn gerandomiseerd maar geen onderzoeksstent (Orsiro of XIENCE) ontvangen, worden enkel gedurende 12 maanden gevolgd. Vanaf de start van de 2 jaar durende follow-up wordt deze follow-up beperkt tot de patiënten met een implantaat.

1. Percentage voor klinisch onderbouwde revascularisatie van de doellaesie (TLR).
2. Percentage voor klinisch onderbouwde TVR.
3. Percentage voor het falen van de doellaesie (TLF), gedefinieerd als het geheel van cardiale dood, een Q-golf of non-Q-golf MI van het doelvat, de noodzaak van een CABG, een klinisch onderbouwde TLR.
4. Percentage voor TVF.
5. Percentage voor Q-golf en non-Q-golf MI.
6. Percentage voor cardiale dood.
7. Percentage voor niet-cardiale dood.
8. Percentage voor alle sterfgevallen.
9. Percentage voor cardiale dood of MI.
10. Percentage voor alle sterfgevallen of MI.
11. Percentage voor alle sterfgevallen, MI en TVR.
12. Percentage voor stenttrombose (zeker of waarschijnlijk volgens ARC-definities).
13. Percentage voor cerebrovasculaire aandoening.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sinds de eerste percutane transluminale coronaire angioplastiek (PTCA) is deze procedure een alom geaccepteerde behandelingsmodaliteit geworden voor coronaire hartziekte (CHZ). Bij de meeste CHZ-gevallen leidt een behandeling met PTCA eerst tot een groot procedureel succes, symptoomverlichting, een verbeterd functioneel vermogen en overlevingspercentages die vrijwel overeenkomen met die van een coronaire bypassoperatie (CABG). Alle percutane technieken hebben echter, ongeacht de wijze van interventie, een tamelijk hoog percentage herhaalde interventies bij langdurige follow-up. Het eerste stenttype dat werd gebruikt voor percutane coronaire interventie (PCI) was de volledig metalen stent (BMS). Deze was ontworpen om de beperkingen van PTCA aan te pakken. Vergeleken met PTCA alleen zorgde de BMS voor een verlaging van de angiografische en klinische restenosepercentages bij de novo-laesies en voor een verminderde noodzaak van een CABG. De BMS verlaagde de incidentie van acuut afgesloten slagaders aanzienlijk, maar in ongeveer 20 % tot 40 % van alle gevallen trad restenose op, wat herhaalde procedures noodzakelijk maakte. De uitvinding van geneesmiddelaafgevendende stents (DES) verbeterde het principe van de BMS aanmerkelijk door de toevoeging van een antiproliferatief geneesmiddel. Dit wordt rechtstreeks op het stentoppervlak geïmmobiliseerd of afgegeven door een polymaermatrix voor de remming van neo-intimale hyperplasie. Hierdoor is gecontroleerde afgifte van het geneesmiddel op de plek van het letsel mogelijk. De geneesmiddeldragers van polymeer die nu op de DES worden toegepast, zijn biologisch wel of niet afbreekbaar. Niet biologische afbreekbare polymeren verblijven voor onbepaalde duur op het stentoppervlak. Biologisch afbreekbare polymeren daarentegen lossen na een bepaalde periode op, zodat alleen het BMS-platform achterblijft in de vaatwand. De introductie van de DES verlaagde de incidentie van restenose in hoge mate en leidde tot een beter veiligheidsprofiel vergeleken met een BMS met systemisch toegediende geneesmiddelen. Deze voordelen, evenals de lagere kosten vergeleken met operatieve interventies, hebben van de DES een aantrekkelijke optie gemaakt voor de behandeling van coronaire vaatziekte.

In dit onderzoek worden prospectief gegevens verzameld over proefpersonen die willekeurig zijn toegewezen aan een stentimplantatie met de BIOTRONIK Orsiro of de Abbott Xience Prime*/Xience Xpedition*. De Xience Prime- en Xience Xpedition-stents hebben een verschillend afgiftesysteem. De stent zelf is exact gelijk. Alle experimentele hulpmiddelen beschikken over een CE-markering en zijn beschikbaar op de markt. Door het vergelijken van twee verschillende producten van de laatste generatie verwachten we meer kennis te krijgen over de veiligheid en werkzaamheid van de Orsiro-stent. De door dit onderzoek opgebouwde bewijzen kunnen ook inzichten geven die nuttig zijn voor de verdere ontwikkeling van geneesmiddelaafgevendende stents.

Het evalueren van de veiligheid en de werkzaamheid van de Orsiro voor de

behandeling van proefpersonen met ten hoogste 2 coronaire atherosclerotische de novo-laesies.

Doel van het onderzoek

Het evalueren van de veiligheid en de werkzaamheid van de Orsiro voor de behandeling van proefpersonen met ten hoogste 2 coronaire atherosclerotische de novo-laesies.

Onderzoeksopzet

BIOFLOW-IV is een prospectieve, internationale, multicentrische, gerandomiseerde, gecontroleerde studie ter beoordeling van de Orsiro voor de behandeling van proefpersonen met ten hoogste 2 coronaire atherosclerotische de novo-laesies. Alle proefpersonen worden 2:1 gerandomiseerd naar het ontvangen van de BIOTRONIK Orsiro SES (sirolimus-afgevende stent) of de Abbott Xience Prime*/Xience Xpedition* EES (everolimus-afgevende stent). De randomisatie voor diabetes wordt gestratificeerd.

Het voorstel is om met ongeveer 555 proefpersonen op maximaal ca. 50 locaties in Japan en Europa de veiligheid en werkzaamheid van Orsiro aan te tonen.

Het doel is om 555 proefpersonen op maximaal ca. 50 locaties in Japan en Europa deel te laten nemen aan een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT). Alle proefpersonen worden 2:1 gerandomiseerd naar het ontvangen van de Orsiro of de Xience Prime*/Xience Xpedition*.

Tijdens de registratiefase voor het onderzoek worden alle patiënten gescreend overeenkomstig de inclusie- en exclusiecriteria van het protocol. Alle goedgekeurde patiënten zullen als deel van de standaard klinische zorg tijdens de indexprocedure een angiografische beoordeling krijgen.

Na 1 en 6 maanden en jaarlijks gedurende 5 jaar na de procedure zullen klinische follow-upbezoeken plaatsvinden. Na 12 maanden is een poliklinisch bezoek aan de locatie vereist om de klinische toestand te beoordelen.

Een angiografische follow-up op grond van het protocol is niet nodig. Patiënten die tijdens de 5 jaar durende follow-upperiode echter een re-interventie van het/de doelvast(en) behoeven, zullen ten tijde van de re-interventie als standaardbehandeling angiografisch beoordeeld worden. Angiografische gegevens en beelden die tijdens de indexprocedure en tijdens re-interventie (indien van toepassing) worden vergaard, dienen voor analyse naar het Angiographic Core Laboratory te worden gestuurd.

Dit klinische onderzoek is opgezet om uitgevoerd te worden in overeenstemming met de Verklaring van Helsinki 2008, ISO 14155 (E), de wet- en regelgeving over farmaceutische zaken omtrent klinisch onderzoek in Japan (Japanse goede klinische praktijk of GCP) en de lokale en nationale regelgeving.

Inschatting van belasting en risico

Aard en omvang van de belasting en de risico's die gepaard gaan met deelname, de voordelen en de relatie met de groep (indien van toepassing):

Baseline

Alle onderzoeken bij baseline vóór randomisatie vinden plaats conform de standaard klinische zorg.

Implantatie van de hulpmiddelen levert geen aanvullend risico op voor de proefpersonen die anders is dan ervaren wordt tijdens de standaard klinische zorg.

Voor geen van de patiënten in het onderzoek zijn aanvullende invasieve of niet-invasieve onderzoeken/procedures tijdens de PTCA procedure gepland.

Alle diagnostische onderzoeken na de procedure vinden plaats overeenkomstig de standaard klinische zorg. Het onderzoek omvat geen aanvullende onderzoeksspecifieke invasieve of niet-invasieve onderzoek(en).

Samenvattend concluderen we dat het verwachte aantal voorvallen bij onderzoekspatiënten en reguliere patiënten gelijk is.

Een volledige beschrijving van mogelijk bijkomende bijwerkingen en het correcte gebruik van de Orsiro- en de Xience Prime-/Xpedition-stents wordt gegeven in de gebruiksaanwijzing van ieder hulpmiddel.

Follow-up

Tijdens de follow-up wordt alle patiënten gevraagd na 12 maanden een poliklinisch bezoek af te leggen waarin hun klinische toestand wordt beoordeeld. Dit vindt plaats overeenkomstig de standaard klinische praktijk.

Tijdens dit bezoek wordt een standaard ECG gemaakt. Er worden geen bloedmonsters afgenomen.

Samenvattend worden er geen verhoogde risico's verwacht die samenhangen met het follow-upbezoek na 12 maanden.

Alle andere follow-upconsulten vinden plaats middels een telefoongesprek en brengen geen aanvullend risico mee voor de patiënt(en).

Voordelen

In dit klinische onderzoek krijgen alle proefpersonen vaker een medische follow-up dan gewoonlijk bij de standaard klinische zorg wordt uitgevoerd. Dit kan voordelen opleveren voor de klinische uitkomst bij de patiënt op de lange termijn.

De verzamelde gegevens zal meer inzicht verschaffen in de veiligheid en werkzaamheid op de lange duur van de Orsiro SES en de Xience Prime*/Xience Expedition* EES.

Conclusie

Naast de randomisatie bij baseline en het verplichte lichamelijke onderzoek na

12 maanden follow-up krijgen alle onderzoekspatiënten dezelfde behandeling als patiënten buiten het onderzoek met dezelfde diagnose.

De stents die in dit onderzoek worden gebruikt, zijn verkrijgbaar en worden gebruikt in de standaard klinische zorg. Het onderzoek kan, maar hoeft vanwege de intensievere medische follow-up geen directe voordelen op te leveren voor de individuele patiënt.

De kennis die verkregen wordt door dit onderzoek kan de therapie voor toekomstige patiënten helpen verbeteren.

Samenvattend concluderen we dat de onderzoekspatiënten geen aannemelijk aanvullend risico zullen lopen door deelname aan dit klinische onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Biotronik

Ackerstrasse 6
Buelach 8180
CH

Wetenschappelijk

Biotronik

Ackerstrasse 6
Buelach 8180
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)

- Klinische inclusiecriteria;1. Proefpersoon moet een schriftelijke geïnformeerde toestemming overhandigen.
2. Proefpersoon is * 18 jaar en * 80 jaar.
 3. Bij een proefpersoon die jonger is dan 20 jaar en geregistreerd is op een Japanse locatie dienen de patiënt en de wettelijk vertegenwoordiger van de patiënt vóór het verrichten van onderzoeksgelateerde tests of procedures schriftelijk toestemming te geven.
 4. Proefpersoon, doelvast(en) en laesie(s) komen in aanmerking voor percutane coronaire interventie (PCI).
 5. Proefpersoon is een aanvaardbare kandidaat voor een coronaire bypassoperatie (CABG).
 6. Bij proefpersoon zijn klinische aanwijzingen voor ischemische hartziekte en/of een positief functieonderzoek, stabiele of instabiele angina pectoris of gedocumenteerde stille ischemie, veroorzaakt door de doellaesies.
 7. Proefpersoon komt in aanmerking voor een duale therapie met trombocytenaggregatieremmers (DAPT) met acetylsalicylzuur (ASA) plus ofwel clopidogrel, prasugrel, ticlopidine of ticagrelor. Proefpersonen die geregistreerd zijn op een Japanse locatie krijgen DAPT met ASA plus ofwel clopidogrel of ticlopidine.;Angiografische inclusiecriteria;1. De referentiediameter van het doelvast (RVD) is * 2,50 mm en * 3,75 mm, beoordeeld o.b.v. een visuele inspectie of online kwantitatieve koronararteriografie.
 2. De lengte van de doellaesie is * 26 mm (beoordeeld o.b.v. een visuele inspectie of online kwantitatieve koronararteriografie) en kan met één onderzoeksstent afgedekt worden.
 3. Enkelvoudige de novo laesie met een stenose van * 50 % en < 100 % in ten hoogste 2 kransslagaders.
 4. Doelvast(en): doorstroming trombolysie bij myocardiinfarct (TIMI) * 2.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Klinische exclusiecriteria;1. Bij proefpersoon zijn aanwijzingen voor myocardiinfarct binnen 72 uur voorafgaand aan de indexprocedure.
2. Proefpersoon met een * 2 voudig CK-gehalte of de afwezigheid van CK * 3 voudige CK-MB-waarde boven de bovengrens binnen 24 uur voorafgaand aan de procedure.
 3. Gedocumenteerde recente linkerventrieklejectiefractie (LVEF) van * 30 %.
 4. Proefpersoon ontvangt orale of intraveneuze immunosuppressieve therapie (dus geïnhaleerde steroïden zijn niet geëxcludeerd) of heeft een bekende levensbeperkende immunosuppressieve aandoening of auto-immuunziekte (bijv. humaan immunodeficiëntievirus, systemische lupus erythematosus, maar niet inclusief diabetes mellitus).
 5. Proefpersoon heeft een verminderde nierfunctie (ofwel serumcreatinine > 2,5 mg/dl of 221 mmol/l, vastgesteld binnen 72 uur vóór interventie).
 6. Doelvast(en) of zijtak is/zijn behandeld met een PCI-procedure (bijv. ballonangioplastiek, stent, snijdende ballon, atherectomie) binnen 12 maanden voorafgaand aan de

indexprocedure.

7. Voorafgaand aan de stentplaatsing vereist de doellaesie een behandeling met een ander hulpmiddel dan de predilatatieballon (met inbegrip van maar niet beperkt tot directionele coronaire atherectomie, excimerlaser, rotationele atherectomie, snijdende ballon etc.).

8. Geplande interventie van ander(e) vat(en) dan doelvast(en) binnen 30 dagen na de indexprocedure.

9. Geplande interventie van doelvast(en) na de indexprocedure.

10. Proefpersoon heeft een bekende allergie voor contrastvloeistof (die niet afdoende gepremediceerd kan worden), acetylsalicylzuur (ASA), heparine, PLLA (poly-L-melkzuur), sirolimus, everolimus, kobalt-chroom, nikkel of siliciumcarbide.

11. Proefpersoon neemt momenteel deel aan een ander klinisch onderzoek (naar een medisch hulpmiddel of geneesmiddel) dat het primaire eindpunt nog niet heeft bereikt.

12. Proefpersoon is vrouw die zwanger is en/of borstvoeding geeft of vrouw die tijdens de duur van het onderzoek van plan is zwanger te worden.

13. Proefpersoon heeft ernstige medische aandoening (bijv. kanker, congestief hartfalen) die de levensverwachting kan verlagen tot minder dan 12 maanden.

14. Geplande operatie of tandheelkundige ingreep binnen 6 maanden na indexprocedure.

15. Drievatslijden van de kransslagaders ten tijde van de procedure.

16. Proefpersoon is naar oordeel van de onderzoeker niet in staat om aan de eisen van de follow-up te voldoen.;Angiografische exclusiecriteria;1. Doellaesie bevindt zich in hoofdstam linker coronair arterie.

2. Doellaesie bevindt zich in of wordt gevoed door een arteriële of veneuze bypass.

3. Doellaesie heeft een zijtak met een diameter van > 2,0 mm, vastgesteld o.b.v. van visuele inspectie of online kwantitatieve koronararteriografie.

4. Ostiale doellaesie (binnen 5,0 mm van oorsprong bloedvat).

5. Aanwezigheid van trombus of mogelijke trombus in het doelvast.

6. Ernstig verkalkte laesie.

7. Een proximaal of distaal van de doellaesie gelokaliseerde stenose die in de toekomst mogelijk revascularisatie nodig heeft of de doorgankelijkheid zal belemmeren.;Opmerking: meerdere focale stenosen kunnen als een enkele laesie worden beschouwd als ze volledig worden afgedekt door één stent.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	18-07-2014
Aantal proefpersonen:	120
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Orsiro (Sirolimus-afgevende stentsysteem)
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-10-2017
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
ClinicalTrials.gov	NCT01939249
CCMO	NL47384.100.14

Resultaten

Einddatum onderzoek: 22-01-2020
Datum resultaten gemeld: 25-11-2020
Totaal aantal deelnemers: 83

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries

Datum eerste publicatie onderzoek

12-10-2020