

BIOTRONIK - Veiligheid en klinische prestaties van de zelfexpanderende transkatheter BIOVALVE-prothese bij patiënten met ernstige symptomatische aortastenose geschikt voor transfemorale transkatheter-aortaklepimplantatie (TAVI)

Gepubliceerd: 05-04-2016 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Evaluatie van de veiligheid en klinische prestaties van de BIOVALVE-prothese bij patiënten met ernstige symptomatische aortaklepstenose die naar het oordeel van het hartteam een indicatie hebben voor een transfemorale transkatheter...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46183

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

C1205 BIOVALVE

Aandoening

- Hartklepaandoeningen

Synoniemen aandoening

ernstige symptomatische aortastenose

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: BIOTRONIK AG
Overige ondersteuning: industry/company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: First-in-Human (FIH) klinische onderzoek, TAVI, transfemorale, zelfexpanderende transkatheter prothese

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Vroege veiligheid op 30 dagen (volgens VARC-2; Kappetein et al.

EuroIntervention 2012;8:782-795)

Samengestelde mortaliteit door alle doodsoorzaken, alle CVA's (invalidierend en niet-invalidierend), levensbedreigende bloedingen, acuut nierfalen (fase 2 of 3, met inbegrip van nierfunctievervangende therapie), coronaire obstructie die interventie vereist, ernstige vasculaire complicaties en hartklepaandoeningen die herhaling van behandelingen vereisen (ballon-valvuloplastiek, BAV), transkatheter-aortaklepimplantatie (TAVI), of chirurgische aortaklepvervangning (AVR)).

Secundaire uitkomstmaten

Samengesteld veiligheidseindpunt op 30 dagen (volgens VARC-1; Leon et al. J Am Coll Cardiol 2011;57:253-269)

Samengestelde mortaliteit door alle doodsoorzaken, ernstig CVA, levensbedreigende (of invalidierend) bloeden, acuut nierfalen (fase 3, met inbegrip van nierfunctievervangende therapie), periprocedureel myocardiinfarct,

ernstige vasculaire complicatie en herhaalde behandeling voor
hartklepdisfunctie (chirurgische of interventionele therapie)

Klinische werkzaamheid op 30 dagen (volgens VARC-2)

Samengestelde mortaliteit van alle doodsoorzaken, alle CVA's (invalidierend en niet-invalidierend) die ziekenhuisopname vereisen voor symptomen van hartklepaandoeningen of verergering van congestief hartfalen, NYHA-klasse III of IV, hartklepaandoeningen (gemiddelde aortaklepgradiënt ≥ 20 mmHg effectief klepoppervlak (EOA) ≤ 0.9 - 1.1 cm² * en/of Doppler-index (DVI) < 0.35 m/s, en/of matige of ernstige protheseklepregurgitatie **).

* afhankelijk van lichaamsoppervlak

** verwijst naar definities in VARC-2

Beoordeling op 30 dagen, 3 maanden, 6 maanden, 1 jaar en daarna jaarlijks tot en met jaar 5 zoals van toepassing bij

- levensbedreigende bloeding
- acuut nierfalen (AKI)
- coronaire obstructie die interventie vereist
- ernstige vasculaire complicatie
- hartklepaandoeningen die herhaling van behandelingen vereisen
- periprocedureel myocardinfarct
- vereiste ziekenhuisopnames voor symptomen van hartklepaandoeningen of verergering van congestief hartfalen
- NYHA-klassen

- hartklepdisfunctie

Beoordeling van mortaliteit en CVA op 30 dagen, 3 maanden, 6 maanden, 1 jaar en daarna jaarlijks tot en met jaar 5

Verstoring van de prikkelgeleiding en ritmestoornissen op 30 dagen:

- Nieuw AV-blok (I, II, III, LBBB, RBBB)
- Nieuwe permanente pacemaker
- Nieuw atriumfibrilleren
- Succes met het hulpmiddel (volgens VARC-2):

Afwezigheid van procedurele mortaliteit en correcte plaatsing van een enkele prothetische hartklep op de juiste anatomische locatie en de beoogde prestaties van de prothetische hartklep (geen mismatch tussen prothese en patiënt* en gemiddelde aortaklepgradiënt <20 mmHg of pieksnelheid <3 m/s en geen matige of ernstige klepregurgitatie *)

* verwijst naar definities in VARC-2

Tijdgebonden veiligheid van de klep (volgens VARC-2):

Composiet van de structurele achteruitgang van de klep (hartklepaandoeningen [gemiddelde aortaklepgradiënt ≥ 20 mmHg, EOA $\leq 0,9$ - $1,1$ cm² * en/of DVI $<0,35$ m/s, en/of matige of ernstige klepregurgitatie **] die herhaling van de behandeling vereist (TAVI of SAVR)), kunstklep-endocarditis, kunstkleptrombose, trombo-embolische voorvallen (zoals CVA) en hemorragie (VARC), tenzij deze

duidelijk niets met klepbehandeling te maken hebben (bv. trauma)

* afhankelijk van lichaamsoppervlak

** verwijst naar definities in VARC-2

Beoordeling van

- structurele achteruitgang van de klep
- kunstklep-endocarditis
- kunstkleptrombose
- trombo-embolische voorvallen
- hemorragie (VARC)

Echocardiografische parameters (echo) bij ontslag, op 30 dagen, 6 maanden, 12 maanden en daarna jaarlijks tot en met jaar 5

- Effectieve klepoppervlak (EOA) en effectieve klepoppervlakindex (EOAI)
- Gemiddelde kunstklepgradiënt
- Kunstklepregurgitatie (vlgs. VARC-1 en VARC-2)

Proceduresucces

Samenstelling van succes van het hulpmiddel zonder tijdens opname optreden van dood door alle oorzaken, myocardinfarct, alle CVA's en re-interventie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een langere gemiddelde levensverwachting heeft geresulteerd in een verouderende populatie en dientengevolge een toename van het aantal patiënten met verworven, gecalcificeerde, ernstige, symptomatische aortaklepstenose. Onbehandelde aortaklepstenose is een progressieve, verzwakkende en levensbedreigende aandoening. Getroffen personen zijn doorgaans >65 jaar oud. De pathologie betreft progressieve calcificatie van de klepbladen, wat het normale openen van de klepbladen tijdens de systole beperkt. Bij deze vorm van de ziekte zijn cellulaire veroudering en degeneratie betrokken en diabetes mellitus en hypercholesterolemie zijn risicofactoren. Aortaklepstenose is de meest voorkomende hartklepziekte in Europa en Noord-Amerika en heeft een prevalentie van 2-7% bij de populatie die ouder is dan 65 jaar [1].

De standaardbehandeling voor patiënten met ernstige symptomatische aortaklepstenose is operatieve vervanging van de aortaklep. De consensus is dat vroege klepvervanging moet worden uitgevoerd bij proefpersonen met ernstige, symptomatische aortaklepstenose [1]. Na onderzoek is echter gebleken dat een operatie bij een derde van de patiënten met ernstige symptomatische aortaklepstenose van ≥ 75 jaar werd geweigerd [2]. Linkerventrikeldisfunctie en leeftijd waren de meest opvallende kenmerken van patiënten die geen operatie kregen.

Als optie voor de behandeling van hoogrisicopatiënten en voor het vermijden van onderbehandeling van aortaklepstenose, is de minder invasieve transkatheter-hartkleptherapie ontwikkeld.

De eerste transkatheter-hartklepimplantatie (TAVI) bij mensen werd uitgevoerd in 2002 [3] en in 2007 werd CE-certificering verkregen voor de transkatheter-hartkleppen CoreValve en SAPIEN. Ondertussen is uit diverse onderzoeken en registers gebleken dat TAVI een haalbare en veilige optie is [4;5;6;7;8] en is het een gevestigde procedure geworden [9].

In Europa zijn vervangende kleppen van diverse fabrikanten goedgekeurd voor gebruik bij hoogrisicopatiënten. Er zijn voortdurend nieuwe vervangende kleppen in ontwikkeling om de veiligheid en klinische prestaties te verbeteren [10].

Om de veiligheid en effectiviteit van de onlangs ontwikkelde BIOVALVE-prothese in dit eerste klinische first-in-human-onderzoek aan te tonen, is gekozen voor het primaire eindpunt "vroege veiligheid" (een samenstelling van mortaliteit ongeacht de oorzaak, alle beroertes (invalidierend/niet invalidierend), levensbedreigende bloeding, acute nierbeschadiging stadium 2 of 3 (met inbegrip van nierfunctievervangende therapie), obstructie van de kransslagader die interventie vereist, grote vaatcomplicatie en klepgerelateerde disfunctie die een procedureherhaling vereisen (ballonvalvuloplastiek, TAVI of operatieve vervanging van de aortaklep 30 dagen na de procedure) volgens het Valve Academic Research Consortium (VARC-2 [11]).

Voor een inschatting van het aantal "vroege veiligheid"-voorvallen is een

objectief prestatie criterium (OPC) geselecteerd. Het objectief prestatie criterium is gebaseerd op een historische controlegroep die is afgeleid van de resultaten van literatuuronderzoek.

De hypothese is dat het aantal "vroegge veiligheid"-voorvallen in de BIOVALVE-studiepopulatie niet-inferieur is aan het voorvalpercentage van de historische controlegroep. Raadpleeg voor meer bijzonderheden het statistische analyseplan (SAP, versie 1.0, d.d. 6 augustus 2014) dat is opgeborgen in standaard onderzoeksdossier sectie K6.

- [1] Vahanian et al. Eur Heart J 2012;33:2451-2496
- [2] Iung et al. Eur Heart J. 2005;26:2714-2720
- [3] Cribier et al. Circulation 2002;106:3006-3008
- [4] Smith et al. N Engl J Med 2011;364:2187-2198
- [5] Adams et al. N Engl J Med 2014;370:1790-1798
- [6] Thyregod et al J Am Coll Cardiol 2015;65:2184-94
- [7] Mohr et al Euro J Cardio-Thoracic Surgery 2014;46:808-816
- [8] Ludman et al. Circulation 2015;131:1181-119
- [9] Cribier A. Arch Cardiovasc Dis 2012;105:146-152
- [10] Taramasso et al. Nat Rev Cardiol 2014;11:157-167
- [11] Kappetein et al. EuroIntervention 2012;8:782-795

Doel van het onderzoek

Evaluatie van de veiligheid en klinische prestaties van de BIOVALVE-prothese bij patiënten met ernstige symptomatische aortaklepstenose die naar het oordeel van het hartteam een indicatie hebben voor een transfemorale transkatheter aortakleplantatie.

Onderzoeksopzet

Ongeveer 113 patiënten die voor deze behandeling in aanmerking komen, zullen deelnemen aan een niet-gerandomiseerd, prospectief, multicenter klinisch onderzoek uitgevoerd aan ongeveer 15 verschillende onderzoeksinstellingen.

Om de veiligheid van de deelnemers in dit First-in-Human (FIH) klinische onderzoek (het eerste onderzoek onder mensen) zeker te stellen, is het onderzoek opgedeeld in 2 fasen:

Fase 1: BIOVALVE-I klinisch haalbaarheidsonderzoek

- Per klinisch onderzoekscentrum nemen ongeveer 13 patiënten deel.

Fase 2: BIOVALVE-II klinisch pilotonderzoek

- Tot 100 patiënten die daarvoor in aanmerking komen, zullen deelnemen op zo'n 15 verschillende locaties.

Deelnemers aan BIOVALVE-I/II volgen in alle opzichten hetzelfde klinische

onderzoeksplan (CIP).

Onderzoeksproduct en/of interventie

De algemeen gebruikelijke naam voor de procedure die u zult doorlopen, is transkatheter-aortaklepiplantatie (TAVI). De ingreep wordt uitgevoerd in een laboratorium voor hartkatheterisatie of in een speciaal daarvoor bestemde operatiekamer met een geïntegreerd laboratorium voor hartkatheterisatie. U krijgt een verdoving die is afgestemd op uw toestand. U wordt echter niet aan de hart-longmachine aangesloten, omdat het implanteren van de BIOVALVE-prothese plaatsvindt terwijl het hart klopt. Allereerst wordt via uw liesader een katheter naar de linker hartzijde geschoven, net als bij het vooronderzoek. Via deze katheter wordt vóór, tijdens en na de implantatie van de nieuwe aortaklep een contrastvloeistof ingespoten om de stappen van de implantatie te controleren. Via de tegenoverliggende liesader wordt een voerdraad via een schacht door de aorta en door de aortaklep naar de linker hartkamer opgeschoven. Via deze voerdraad wordt een ballonkatheter opgeschoven waarmee de vernauwde aortaklep allereerst wordt verwijdd. Daarna wordt het speciale kathetersysteem met daarin de BIOVALVE-prothese opgeschoven en in positie gebracht. Vervolgens wordt de nieuwe hartklep stap voor stap geïmplanterd. Daarbij worden de verkalkte klepbladen (flapjes van de hartklep) door een metaalgazen buisje (stent) van de BIOVALVE-prothese tegen de wand gedrukt, zodat de nieuwe aortaklep zich kan ontvouwen en meteen zijn functie kan gaan vervullen.

Inschatting van belasting en risico

De aard en omvang van de belasting, worden de risico's en voordelen verbonden aan deelname beschreven voor baseline, procedure, ontslag en follow-up.

Een gedetailleerd overzicht van evaluaties uitgevoerd wordt in het plan voor klinisch onderzoek, wordt pagina 18. Een gedetailleerde beschrijving van de risico's en voordelen in de patiënt geïnformeerde toestemming en in het plan voor klinisch onderzoek, pagina 36-40.

Baseline

Alle basislijn onderzoeken zijn volgens zorgstandaard behalve beoordelen van de slag toestand en de kwaliteit van leven toestand. De slag schaal beoordeling wordt gedaan met behulp van a) het National Institute of Health beroerte schaal vragenlijst en b) de gewijzigde Rankin schaal vragenlijst. De slag status wordt beoordeeld door een opgeleid en gekwalificeerd personeel ter plaatse. De kwaliteit van de status van het leven wordt bepaald door het gebruik van de EQ5D vragenlijst.

Procedure

Implantatie van het onderzoek apparaat zal extra risico niet mee om de onderwerpen, dan anders ervaren in standaard klinische zorg. Geen van de studie patiënten zal elke geplande extra invasieve of niet-invasieve onderzoeken / procedures tijdens de Tavi procedure.

Ontlading

Alle na de procedure tot ontslag onderzoeken zijn volgens zorgstandaard behalve beoordeling van de status van een beroerte. De slag schaal beoordeling wordt gedaan met behulp van a) het National Institute of Health beroerte schaal vragenlijst en b) de gewijzigde Rankin schaal vragenlijst. De slag status wordt beoordeeld door een opgeleid en gekwalificeerd personeel ter plaatse.

Follow-up na 1 maand, 6 maanden en 12 maanden

Tijdens de follow-up alle patiënten gevraagd om naar het ziekenhuis na 1 maand, 6 maanden en 12 maanden. Alle onderzoeken zijn volgens zorgstandaard behalve beoordelen van de slag toestand en de kwaliteit van leven toestand. De slag schaal beoordeling wordt gedaan met behulp van a) het National Institute of Health beroerte schaal vragenlijst en b) de gewijzigde Rankin schaal vragenlijst. De slag status wordt beoordeeld door een opgeleid en gekwalificeerd personeel ter plaatse. De kwaliteit van de status van het leven wordt bepaald door het gebruik van de EQ5D vragenlijst.

Follow-up na 2, 3, 4 en 5 jaar

Tijdens de follow-up alle patiënten gevraagd om naar het ziekenhuis na 2, 3, 4 en 5 jaar. Alle examens zijn volgens de norm van de zorg.

Follow-up na 3 maanden

Tijdens de follow-up van alle patiënten telefonisch worden benaderd na 3 maanden. patiënten worden gevraagd om de gezondheidstoestand en het optreden van bijwerkingen.

Voordelen

Bij ontvangst van het onderzoek product, kan een patiënt de ziekte te genezen. Aangezien de uitvoering van het onderzoeksproduct is nog niet aangetoond in een populatie patiënten pils, is het eveneens mogelijk dat een patiënt niet in aanmerking voor deelname aan het onderzoek.

Conclusie

Om samen te vatten, op basis van de bestaande ervaring met preklinische gegevens, de gegevens van de BIOVALVE-I First-in-Human studie, en de literatuur, wordt verwacht dat de resterende risico's van het onderzoek apparaat binnen het beoogde gebruik zijn aanvaardbaar. Over het algemeen wordt verwacht dat de medische voordelen van de restrisico's zal compenseren.

Contactpersonen

Publiek

BIOTRONIK AG

Ackerstrasse 6
Bülach 8180
CH

Wetenschappelijk

BIOTRONIK AG

Ackerstrasse 6
Bülach 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)

1. De patiënt is 65 jaar of ouder
2. De patiënt heeft schriftelijk geïnformeerde toestemming gegeven
3. De patiënt wil deelnemen aan het klinische onderzoek en alle onderzoeksprocedures- en follow-upbezoekverplichtingen nakomen
4. NHYA klasse $\geq$ II
5. Hoog operatierisico: Logistische EuroSCORE-I $\geq$ 20% (of equivalent van EuroSCORE-II) of STS score $\geq$ 10% of comorbiditeit naar het oordeel van hartteam (bestaande uit ten minste een interventiecardioloog en een hartchirurg) die een absolute of relatieve contra-indicatie vormen voor conventionele aortaklepvervangings volgens VARC-2
6. Ernstige symptomatische gecalcificeerde aortaklepstenose gekenmerkt door gemiddeld aortagradiënt >40 mm Hg of piekstroomsnelheid >4.0 m/s of effectieve klepoppervlak (EOA)

van $<1.0 \text{ cm}^2$ ($<0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ lichaamsoppervlak)

7. Annulusdiameter zoals vastgesteld door multi-coupe CT (MSCT) van 20-26 mm

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Transoesofageale echocardiografie (TEE) is gecontra-indiceerd
2. Congenitaal bicuspidale of unicuspidale klep
3. Linksventriculaire uitstroombaan (LVOT) obstructie zoals hypertrofisch obstructieve cardiomyopathie (HOCM) of patiënt presenteert zich met systolische voorwaartse beweging (systolic anterior motion - SAM). Aangetoonde intracardiale massa, trombus of vegetatie
4. Kenmerken van transfemoraal toegangsvat die een veilige plaatsing van een 18 French sheath uitsluiten
5. Vaat en/of anatomische kenmerken waardoor veilige afgifte van de BIOVALVE prothese in de aorta ascendens en/of plaatsing van de prothese uitgesloten is
6. Anatomische restricties zoals *shallow* sinuses met ernstig gecalcificeerde bladen, geringe lengte van de coronaire ostia, extreme tortuositeit van de aortaboog, thoracale (TAA) of abdominale (AAA) aorta aneurysma, aanwezigheid van endovasculaire stent
7. Ernstige mitraalregurgitatie graad >3
8. Ernstige mitraalstenose
9. Kunstmitraalklep
10. Ernstige linksventriculaire disfunctie met linksventriculaire ejectiefractie (LVEF) $<20\%$
11. Hemodynamische instabiliteit
12. Percutane coronaire interventie (PCI) in 30 dagen voor indexprocedure en/of geplande PCI tijdens de indexprocedure
13. Renale insufficiëntie (creatinine $> 2,5 \text{ mg/dl}$) of proefpersoon ondergaat dialyse en/of niervervangingstherapie
14. Cerebrovasculair accident (CVA) of transiënte ischemische aanval (TIA) binnen 180 dagen voorafgaand aan de TAVI procedure.
15. Bewijs voor acuut myocardinfarct (gedefinieerd als ≥ 2 verhoogde CK spiegel of in afwezigheid van CK ≥ 3 maal CKMB niveau boven de bovengrens binnen ≤ 30 dagen voorafgaand aan de TAVI procedure)
16. Bloeddyscrasie gedefinieerd als: leukopenie ($\text{WBC} < 1000 \text{ mm}^3$), trombocytopenie (plaatjestelling $< 50 \cdot 1000 \text{ cellen/mm}^3$), voorgeschiedenis van bloedingsdiathese waarvoor bloedtransfusie noodzakelijk was
17. Chronische sepsis of verdenking op actieve endocarditis
18. Actief ulcus pepticum of maagdarmbloeding binnen de afgelopen 3 maanden waarvoor antistolling uitgesloten was.
19. Proefpersoon weigert bloedtransfusie
20. Bekende overgevoeligheid voor, of contra-indicatie voor nitinol, anticoagulantia/antiplaatjes kuren, andere medicatie die vereist is voor de procedure of post-procedure zoals bepaald door het hartteam, of overgevoeligheid voor contrastmiddelen die niet adequaat vooraf medicinaal kunnen worden behandeld.
21. Noodzaak voor nood TAVI interventie, of ander medische, sociale of psychologische omstandigheden waardoor naar de mening van het hartteam de patiënt niet in staat is

toestemming te geven of zich te houden aan follow-uponderzoeken die volgens het protocol vereist zijn.

22. Verwachting dat de patiënt niet zal verbeteren ondanks behandeling van de aortastenose

23. Verwachte levensverwachting van minder dan 12 maanden vanwege niet-cardiale comorbiditeit.

24. Ernstige pulmonale hypertensie (>60 mmHg vastgesteld door continue golf Doppler, TTE) of klinische tekenen van acuut rechtsventriculaire disfunctie

25. Huidige deelname aan een ander onderzoek met een onderzoeksgeneesmiddel of hulpmiddel waarbij het primaire eindpunt nog niet is bereikt

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 25-04-2017

Aantal proefpersonen: 20

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: BIOVALVE-prothese

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-04-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2017
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	NCT02249000
CCMO	NL54588.100.15