

# BioNIR Ridaforolimus Eluting Coronair Stent Systeem (BioNIR) in een coronaire stenose studie

Gepubliceerd: 21-01-2014 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

1) Voor het primaire klinische eindpunt, namelijk falen van de doellaesie (TLF) (gedefinieerd als hartdood, hartinfarct gerelateerd aan doelbloedvat of revascularisatie van doellaesie door ischemie (TLR)) binnen de 12 maanden is BioNIR niet...

|                             |                           |
|-----------------------------|---------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO           |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt           |
| <b>Type aandoening</b>      | Kransslagaderaandoeningen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek     |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON47650

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

BIONICS

### Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

### Synoniemen aandoening

coronair vaatlijden, vernauwingen van de kransslagader

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Medinol Ltd.

**Overige ondersteuning:** Medinol Ltd.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** BioNIR, PCI, Vernauwingen van de kransslagader

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Falen van doellaesie (Target Lesion Failure of TLF) na 12 maanden, gedefinieerd als hartdood, hartinfarct gerelateerd aan doelbloedvat of revascularisatie van de doellaesie ten gevolge van ischemie.

### Secundaire uitkomstmaten

Klinische secundaire eindpunten die worden beoordeeld na 30 dagen, na 6 maanden en na 1, 2, 3, 4 en 5 jaar, met de vermelde uitzonderingen:

- \* Device, laesie en procedureel succes bij baseline procedure
- \* Falen van doellaesie (Target Lesion Failure of TLF) na 30 dagen, 6 maanden en 2, 3, 4 en 5 jaar, gedefinieerd als hartdood, aan doelbloedvat gerelateerd hartinfarct of revascularisatie van doellaesie (Target Lesion Revascularization of TLR) door ischemie.
- \* Aanzienlijke cardiale bijwerkingen (MACE; totaal percentage van hartdood, hartinfarct of revascularisatie van doellaesie (TLR) ten gevolge van ischemie)
- \* Falen van doelbloedvat (TVF, het totale percentage van overlijden, aan doelbloedvat gerelateerd hartinfarct of revascularisatie van doelbloedvat ten gevolge van ischemie (Target Vessel Revascularization of TVR))
- \* Mortaliteit, ongeacht de oorzaak
- \* Hartdood
- \* Hartinfarct
- \* Aan doelbloedvat gerelateerd hartinfarct

- \* Revascularisatie van doellaesie ten gevolge van ischemie (TLR)
- \* Revascularisatie van doelbloedvat ten gevolge van ischemie (TVR)
- \* Stenttrombose (bevestigd en waarschijnlijk volgens ARC-criteria)

Secundair eindpunt van angiografisch subonderzoek te evalueren na 13 maanden:

- \* Angiografische in-stent en in-segment laat verlies

Secundair eindpunt van IVUS-subonderzoek te evalueren na 13 maanden:

- \* In-stent percentage neointimale hyperplasie
- \* Stentmalappositie

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Percutane coronaire interventie (PCI) is een onderdeel van de standaard behandeling voor coronair stenosen en heeft aangetoond ischemie en angina pectoris te verlichten in stabiele coronaire ziekte alsmede verbeterde resultaten te geven bij acute coronaire syndromen vooral bij patiënten met een myocardinfarct met een ST elevatie (STEMI). Stents, oorspronkelijk ontwikkeld in de jaren '80, hebben bijna volledig ballonangioplastiek vervangen, met als voordeel een groter procedureel succes met een verminderd risico op abrupte afsluiting alsmede een verlaagde kans op restenose. Bare metal stents waren echter nog steeds beperkt door een kans van tot 30 % op restenose vanwege neointimale proliferatie. De komst van medicijnafgeevende stents (drug eluting stents ofwel DES), welke anti-proliferatieve medicijnen afgeven in de gestente regio hebben de kans op restenose opvallend verlaagd, waardoor de kans op herhaalde revascularisatie wordt verminderd. Bezorgdheid ontstond echter betreffende late en zeer late stent trombose bij gebruik van DES. Stent trombose wordt in verband gebracht met vertraagde en onvolledige endothelialisatie en stent mal-appositie alsmede een breuk in de gaasstructuur. Bijkomende problemen met DES zijn, onder andere, een lokale ontstekingsreactie, allergische reacties op de stentcomponenten en verslechtering van de endotheelfunctie. Verschillende medicijnafgeevende stents hebben aangetoond een verschillende kans

te geven op angiografisch late loss evenals een verschillende kans op klinische events zoals falen van doellaesie (Target Lesion Failure ofwel TLF) en stenttrombose. Het gebruik van verschillend stentontwerp, polymere eigenschappen en toegepaste anti-proliferatieve medicatie kan van invloed zijn op deze belangrijke klinische eindpunten. De algehele lage kans op events heeft grootschalige klinische studies om nieuwe stents te evalueren, nodig gemaakt. Registratie studies hebben ook een beperking door strikte inclusie criteria die hebben geleid tot uitsluiting van veel patiënten en type laesies die doorgaans worden behandeld in de klinische praktijk met inbegrip van complexe laesies en patiënten met acuut coronair syndroom.

De BioNIR is een nieuw medicijnafgevend stent met een gesloten cel ontwerp en een verbeterd afgifte systeem en kan daardoor een beter resultaat geven in vergelijking met andere medicijnafgevend stents. De studie heeft als doel de veiligheid en effectiviteit van de BioNIR vast te stellen in vergelijking met een tweede generatie medicijnafgevend stent, de Zotarolimus-eluting Resolute stent (Medtronic).

Het doel van deze studie is derhalve de BioNIR te evalueren in vergelijking met de Resolute in een klinisch diverse populatie representatief voor het hedendaagse stent gebruik. De studie zal een diverse populatie includeren waaronder patiënten met ACS (instabiele angina, NSTEMI en STEMI ) alsmede complexe laesies. De inclusie van patiënten met AMI in het bijzonder STEMI is gerechtvaardigd aangezien de meeste PCIs uitgevoerd worden bij patiënten met ACS met STEMI, tot wel 30 % van de ACS gevallen. Om de mogelijkheid voor verstoring (confounding) te verminderen, zullen patiënten met STEMI worden geïnccludeerd 24 uur na presentatie in het eerste behandelende ziekenhuis. Gewoonlijk hebben dergelijke patiënten al een primaire PCI ondergaan van de culprit laesie. De kans op stent trombose is veelal verhoogd bij een primaire PCI binnen de eerste 24 uur. Daarom is verstoring (confounding) onwaarschijnlijk en bovendien zullen patiënten gestratificeerd worden in de studie door ACS versus niet-ACS.

## **Doel van het onderzoek**

- 1) Voor het primaire klinische eindpunt, namelijk falen van de doellaesie (TLF) (gedefinieerd als hartdood, hartinfarct gerelateerd aan doelbloedvat of revascularisatie van doellaesie door ischemie (TLR)) binnen de 12 maanden is BioNIR niet inferieur in vergelijking met Resolute.
- 2) BioNIR is niet inferieur in vergelijking met Resolute voor het secundaire eindpunt, namelijk angiografische in-stent late loss na 13 maanden.
- 3) BioNIR is kostenefficiënter dan Resolute

## **Onderzoeksopzet**

De BIONICS studie is een prospectief, multicenter, enkelblind, tweearmig, gerandomiseerd, klinisch onderzoek waarin 2 medicijn afgevend stents

vergeleken worden, namelijk het onderzoeks device zonder CE markering: de BioNIR Ridaforolimus Eluting Coronair Stent Systeem en de vergelijkende stent met een CE markering: de Resolute Zotarolimus Eluting Coronair Stent Systeem

Er is een klinische follow-up 30 dagen, 6 maanden en 1, 2, 3, 4 en 5 jaar na inclusie.

De BIONICS studie zal worden uitgevoerd in de Verenigde Staten, Canada en een aantal Europese landen (België, Duitsland, Italië, Nederland, Polen en Spanje) en in Israël. Aanvragen voor goedkeuring van de studie zijn begonnen in Israël en Canada en het is de verwachting dat de aanvragen in alle andere landen ingediend zijn per December 2013.

De studie zal 1906 patiënten includeren die 1 : 1 gerandomiseerd zullen worden in elke studie arm (953 per studiearm). In Noord-Amerika zal aan 200 patiënten goedkeuring worden gevraagd voor een angiografische follow-up na 13 maanden; aan 100 van deze patiënten zal goedkeuring gevraagd worden voor een IVUS (intravasculaire echo) bij aanvang van het onderzoek en na 13 maanden.

### **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Alle patiënten krijgen tijdens de PCI een BioNIR stent of een Resolute stent geïmplantéerd . De stent zal geïmplantéerd blijven gedurende de follow-up periode, totaal 5 jaar.

### **Inschatting van belasting en risico**

Verwachte klinische voordelen

Het potentiële voordeel van de studiestent is de effectiviteit van remming van neointima vorming bij het verbeteren van de endotheel dekking. De studie stent heeft het potentieel om de kans op restenose te verminderen, zonder een verhoogde kans op late en zeer late stent trombose, in vergelijking met andere commercieel verkrijgbare DES .

Verwachte nadelige effecten van het medisch hulpmiddel

Naar verwachting zullen de ongewenste bijwerkingen van de BioNIR stent niet verschillen van de verwachte bijwerkingen. Dit is gebaseerd op jaren van klinische ervaring met implantaties van snel afgevend DES stents.

Restrisico's in verband met het medische hulpmiddel

De te voorzien bijwerkingen die kunnen voortvloeien uit stent interventies zijn te vinden in paragraaf 14.6 van het protocol alsmede paragraaf 5.3 in de IB.

Risico's verbonden aan deelname aan het onderzoek

Er is wereldwijd uitgebreide klinische en commerciële ervaring met hartkatheterisatie en interventie procedures en verwacht wordt dat de

chirurgische en procedurele risico's niet aanzienlijk zullen verschillen in deze klinische studie. Voor de subgroep van patiënten die deelnemen aan de angiografische en/ of IVUS evaluatie na 13 maanden van de procedure, zijn de risico's van niet-klinisch geïndiceerd diagnostische angiografie zijn hetzelfde of minder dan in geval van klinisch geïndiceerd angiografie. N.B. deze subgroep van patiënten is niet relevant met betrekking tot Europese deelnemende centra.

## Contactpersonen

### Publiek

Medinol Ltd.

Bldg. #7, Entrance A .  
Kiryat Atidim .  
IL

### Wetenschappelijk

Medinol Ltd.

Bldg. #7, Entrance A .  
Kiryat Atidim .  
IL

## 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 moet 18 jaar of ouder zijn.
2. Patiënten met indicatie voor PCI, zoals angina (stabiel of onstabiel), symptoomloze ischemie (geen symptomen, maar een visueel vastgestelde diameterversnauwing van de doellaesie van  $\geq 70\%$ , een positieve niet-invasieve stresstest of FFR  $\leq 0,80$ ), NSTEMI of recent STEMI. Voor STEMI moeten  $> 24$  uur verstreken zijn na presentatie in het eerste behandelende ziekenhuis, ongeacht of dat een transferlocatie is of de onderzoekslocatie, voordat de patiënt wordt gerandomiseerd, en moeten de enzymgehalten (CK-MB of troponine) erop wijzen dat één van de enzymgehalten of beide gehalten verhoogd zijn geweest.
3. PCI buiten het doelbloedvat is toegestaan vóór de randomisatie, al naargelang de tussentijd en de omstandigheden:
  - a. Tijdens baseline procedure:
    - i. PCI buiten doelbloedvat uitgevoerd tijdens baseline procedure zelf, onmiddellijk vóór randomisatie, indien geslaagd en zonder complicaties, m.a.w. visueel vastgestelde stenose van restdiameter van  $< 50\%$ , TIMI Grade 3-stroom, geen dissectie \* NHLBI type C, geen perforatie, geen aanhoudende wijzigingen in het ST-segment, geen aanhoudende pijn op de borst, geen ernstige bloeding volgens de TIMI-schaal of bloeding van het type 3 op de BARC-schaal.
  - b. Minder dan 24 uur voor de baseline procedure:
    - i. Niet toegestaan (zie uitsluitingscriterium 2).
  - c. 24 uur tot 30 dagen voor de baseline procedure:
    - i. PCI buiten doelbloedvat 24 uur tot 30 dagen voor de randomisatie indien geslaagd en zonder complicaties, zoals hierboven wordt gedefinieerd.
    - ii. In gevallen waarin PCI buiten de doellaesie werd uitgevoerd 24-72 uur vóór de baseline procedure, moeten minstens 2 sets cardiale biomarkers worden gemeten, minstens 6 en 12 uur na de PCI buiten het doelbloedvat.
    - iii. Als de cardiale biomarkers aanvankelijk hoger zijn dan de normale bovengrens van het plaatselijke laboratorium, moeten verdere metingen aantonen dat de biomarkers dalen.
  - d. Meer dan 30 dagen voor de baseline procedure:
    - e. PCI buiten de doelbloedvaten, meer dan 30 dagen vóór de procedure uitgevoerd, ongeacht of ze geslaagd en zonder complicaties zijn.
4. De patiënt of de wettelijke voogd is bereid en in staat om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en de follow-upbezoeken en de testen te volgen.; Angiografische inclusie criteria (visuele evaluatie):
5. De doellaesies moeten zich in een native kransslagader of een bypassader met een visueel geschatte diameter van  $\geq 2,5$  mm tot  $\leq 4,25$  mm bevinden.
6. Complexe laesies zijn toegestaan, inclusief verkalkte laesies (voorbereiding van het laesie door krassen/snijden en rotatie-atherectomie is toegestaan), aanwezigheid van trombus, CTO, bifurcatie-laesies (behalve zoals vermeld in uitsluitingscriterium 30), ostiale laesies in RCA, tortueuze laesies, restenoselaesies van gewone metalen stents, laesies in beschermde linkerkransslagader en graftlaesies in de vena saphena.
7. Elkaar overlappende stents zijn toegestaan.

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. STEMI binnen de 24 uur vóór de eerste presentatie in het eerste behandelende ziekenhuis, ongeacht of dat een transferlocatie of de onderzoekslocatie is, of waarbij de enzymgehalten (CK-MB of troponine) niet gepiekt hebben.
2. PCI binnen de 24 uur vóór de baseline procedure.
3. PCI aan niet-doellaesie in het doelbloedvat binnen de 12 maanden vóór de baseline procedure.
4. Voorgeschiedenis van stenttrombose.
5. Cardiogene shock (gedefinieerd als aanhoudende hypotensie (bovendruk <90 mm/Hg gedurende meer dan 30 minuten) of de patiënt is afhankelijk van bloeddrukverhogende middelen of hemodynamische ondersteuning, zoals IABP).
6. Patiënten die geïntubeerd zijn.
7. LVEF <30%.
8. Relatieve of absolute contra-indicatie voor dubbele plaatjesremmende therapie gedurende 12 maanden (zoals geplande chirurgische ingrepen die niet kunnen worden uitgesteld of patiënten die in aanmerking komen voor chronische behandeling met orale antistollingsmiddelen).
9. Creatinineklaring <30 ml/min, berekend volgens de formule van Cockcroft-Gault (<40 ml/min voor patiënten die deelnemen aan het subonderzoek voor angiografische follow-up).
10. Hemoglobine <10 g/dl.
11. Aantal bloedplaatjes <100.000 cellen/mm<sup>3</sup> of > 700.000 cellen/mm<sup>3</sup>.
12. Aantal witte bloedcellen <3.000 cellen/mm<sup>3</sup>.
13. Klinisch significante leveraandoening.
14. Actieve maagzweer of actieve bloeding, ongeacht de plaats van de bloeding.
15. Bloeding waarvoor een actieve medische of chirurgische ingreep vereist was in de voorgaande 8 weken, ongeacht de plaats van de bloeding.
16. Wanneer toegang via het dijbeen gepland is: significant perifeer arterieel vaatlijden waardoor veilige inbreng van een 6F katheter uitgesloten is.
17. Voorgeschiedenis van hemorragische diathese of coagulopathie of patiënt weigert bloedtransfusies.
18. Cerebrovasculair accident of voorbijgaande ischemische aanval in de afgelopen 6 maanden of enig permanent neurologisch defect toegeschreven aan CVA.
19. Bekende allergie voor de bestanddelen van de onderzoeksstent, d.w.z. van BioNIR of Resolute, bv. kobalt, nikkel, chroom, molybdeen, Carbosil®, PBMA, Biolinx-polymeer of limus-geneesmiddelen (ridaforolimus, zotarolimus, tacrolimus, sirolimus, everolimus of vergelijkbare geneesmiddelen of andere analoge, afgeleide of soortgelijke stoffen).
20. Bekende allergie voor bijkomende geneesmiddelen die volgens het protocol verplicht zijn, zoals aspirine of dubbele plaatjesremmende therapie (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) of heparine en bivalirudine of jodiumhoudende contraststof, die niet op gepaste wijze kan worden behandeld met geneesmiddelen.
21. Comorbiditeit die ertoe kan leiden dat het protocol niet wordt nageleefd (bv. dementie, drugsmisbruik enz.) of een levensverwachting van <24 maanden (bv. kanker, ernstig hartfalen, ernstige longziekte).
22. De patiënt neemt deel of is van plan deel te nemen aan een ander onderzoek met

experimentele geneesmiddelen of instrumenten, dat zijn primair eindpunt nog niet heeft bereikt.

23. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven (vrouwen van vruchtbare leeftijd moeten een negatieve zwangerschapstest afleggen binnen één week voor de behandeling).

24. Vrouwen die van plan zijn om zwanger te worden binnen de 12 maanden na de baseline procedure (seksueel actieve vrouwen van vruchtbare leeftijd moeten erin toestemmen om een betrouwbare anticonceptiemethode te gebruiken vanaf de screening tot 12 maanden na de baseline procedure).

25. Patiënten die een orgaantransplantatie ondergingen of op een wachtlijst staan voor orgaantransplantatie.

26. Patiënten die chemotherapie kregen binnen de 30 dagen voor de baseline procedure of zullen krijgen of op enig moment na de baseline procedure.

27. Patiënten die een orale of intraveneuze immunosuppressieve behandeling ondergaan of een levensbedreigende immunosuppressieve of auto-immuunziekte hebben (bv. HIV).

Corticosteroïden zijn toegestaan.;Angiografische exclusie criteria (visuele evaluatie):

28. Geplande stents voor een lengte van meer dan 100 mm in de volledige coronaire tak.

29. Laesies in onbeschermd linkerkransslagader \*30% of geplande ingreep in linkerkransslagader.

30. Ostiale laesies in de ramus interventricularis anterior of ramus circumflexus (stents in een aangetast segment binnen de 5 mm van de onbeschermd linkerkransslagader).

31. Bifurcatie laesies met geplande dubbele stentimplantatie.

32. Stents in laesies veroorzaakt door restenose van DES.

33. Een ander laesie in of buiten een doelbloedvat (inclusief alle zijvaten) dat PCI vereist of hoogstwaarschijnlijk PCI zal vereisen binnen de 12 maanden na de baseline procedure.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                        |
|------------------|------------------------|
| Type:            | Interventie onderzoek  |
| Onderzoeksmodel: | Parallel               |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd         |
| Blinding:        | Enkelblind             |
| Controle:        | Geneesmiddel           |
| Doel:            | Behandeling / therapie |

### Deelname

|                         |                 |
|-------------------------|-----------------|
| Nederland               |                 |
| Status:                 | Werving gestopt |
| (Verwachte) startdatum: | 28-04-2014      |

Aantal proefpersonen: 119  
Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Medicijnafgevende stent - BioNIR  
Registratie: Geen registratie

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 06-03-2014  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 19-06-2019  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 29-11-2019  
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

ClinicalTrials.gov

CCMO

### ID

NCT01995487

NL46831.101.13