

Het TARGET-IV NA-onderzoek: multicenter, gerandomiseerd onderzoek ter beoordeling van het Firehawk® rapamycine TARGET eluting kobaltchroom coronaire stentsysteem - Noord-Amerikaans onderzoek

Gepubliceerd: 22-12-2021 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

Het aantonen van de veiligheid en doeltreffendheid van het Firehawk® rapamycine eluerende stentsysteem in vergelijking met het op dit moment goedgekeurde DES van de 2de generatie in het brede klinische gebruik.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Kransslagaderaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51176

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TARGET-IV NA studie

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

coronair lijden, vernauwde kransslagader

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Shanghai MicroPort Medical (Group) Co Ltd

Overige ondersteuning: Industry: MicroPort

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Firehawk stent system, Medicijn afgevende stents, percutane coronaire interventie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Falen van de doellaesie (Target Lesion Failure, TLF, gedefinieerd als de samenstelling van cardiaal overlijden, myocardinfarct als gevolg van het doelvat* of door ischemie geïndiceerde revascularisatie van de doellaesie (Target Lesion Revascularization, TLR)) na 12 maanden.

Voor het primaire eindpunt wordt myocardinfarct (met inbegrip van periprocedurele MI*s) beoordeeld volgens de 4th Universal Definition of Myocardial Infarction.

Na 12 maanden wordt het primaire eindpunt beoordeeld voor de volgende subgroepen:

- * Geografische regio (VS versus buiten VS)
- * Geografische regio (Noord Amerika versus rest van de wereld (Rest of World, ROW))
- * Leeftijd (ouder versus jonger dan 75 jaar)
- * Geslacht (man/vrouw)
- * Diabetes

- * Etniciteit
- * Ras
- * Aandoening in meerdere bloedvaten
- * Aanwezigheid versus afwezigheid van ACS
- * Overlappende stents
- * Bifurcatielesie
- * Lange lesie (≥ 30 mm)
- * Kleine bloedvaten (RVD $\leq 2,5$ mm)

* Gedefinieerd als een myocardinfarct dat niet duidelijk kan worden toegeschreven aan een niet doelvat

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten worden na 12 maanden geëvalueerd en daarna jaarlijks tot 5 jaar (behalve indien specifiek vermeld):

1. TLF na 30 dagen, 6 maanden en 2 5 jaar
2. Falen van het doelvat (Target Vessel Failure, TVF, gedefinieerd als de samenstelling van cardiaal overlijden, MI als gevolg van het doelvat* of door ischemie geïndiceerde revascularisatie van de doellaesie)
3. Ernstige ongewenste cardiale voorvallen (major adverse cardiac events, MACE), gedefinieerd als de samenstelling van cardiaal overlijden, een MI of door ischemie geïndiceerde TLR en stenttrombose
4. Overlijden door alle oorzaken
5. Cardiaal overlijden

6. Q golf MI
7. Niet Q golf MI
8. Om het even welk MI
9. MI in het doelvast
10. Om het even welke revascularisatie
11. Door ischemie geïndiceerde TLR
12. Waarschijnlijke stenttrombose
13. Besliste stenttrombose

*Periprocedureel myocardiinfarct (MI) alsook spontane MI*s worden beoordeeld op basis van de *Fourth Universal definition of MI*

Eindpunten voor het angiografische subonderzoek, gemeten na 13 maanden:

1. Laat verlies in de stent (mm) (opgezet eindpunt)
2. Diameter van de stenose in procent (%DS) in de stent en in het segment
3. Laat verlies in het segment (mm)
4. Percentage binaire restenose in de stent en in het segment (%)
5. minimale diameter van het lumen (minimum lumen diameter, MLD) in de stent en in het segment

Eindpunten van het OCT subonderzoek, gemeten na 13 maanden:

1. Dikte neointima (μm) (opgezet eindpunt)
2. Gemiddelde/minimale stentdiameter/gebied (mm/mm²)
3. Gemiddelde/minimale lumendiameter/gebied (mm/mm²)

4. Volume van het lumen (mm³)
5. Volume van de stent (mm³)
6. Gemiddeld gebied van neointimale hyperplasie/volume (mm²/mm³)
7. Obstructie als gevolg van het volume van neointimale hyperplasie in de stent (%)
8. Percentage van onvolledig tegen de vaatwand aanliggende stentbeentjes (%)
9. Percentage niet bedekte stentbeentjes
10. Percentage malappositie van stentbeentjes
11. Percentage malappositie van stentbeentjes en niet bedekte stentbeentjes

Eindpunten voor de werking:

- Succes van het hulpmiddel (op basis van de laesie): succesvolle plaatsing en ontplooiing van de onderzoeksstent op de beoogde doellaesie en succesvolle verwijdering van het plaatsingssysteem waarbij een uiteindelijke reststenose van minder dan 30% in de stent wordt bereikt volgens QCA (met visuele schatting als QCA niet beschikbaar is).
- Succes van de laesie (op basis van de laesie): succesvolle plaatsing en ontplooiing van een stent op de beoogde doellaesie en succesvolle verwijdering van het plaatsingssysteem waarbij een uiteindelijke reststenose van minder dan 30% in de stent wordt bereikt volgens QCA (met visuele schatting als QCA niet beschikbaar is).
- Succes van de procedure (op basis van de patiënt): het bereiken van een uiteindelijke reststenose van minder dan 30% in de stent volgens QCA (met visuele schatting als QCA niet beschikbaar is) met een succesvolle plaatsing en

ontplooiing van ten minste één onderzoeksstent op de beoogde doellaesie en succesvolle verwijdering van het plaatsingssysteem voor alle doellaesies zonder cardiaal overlijden, MI in het doelvat of herhaling van TLR tijdens het verblijf in het ziekenhuis (maximaal 7 dagen). Als er sprake is van twee doellaesies, moeten beide laesies voldoen aan de criteria voor succes van de klinische procedure voor het bereiken van succes van de procedure op het niveau van de patiënt.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De XIENCE-familie van (everolimus) stents (Abbott Vascular, Santa Clara, CA) wordt beschouwd als de huidige standaard voor DES gezien het gebruiksgemak en de klinische prestaties. Uit dierstudies komt naar voren dat alle DES voorzien van permanente polymeren, inclusief XIENCE, na 14 dagen bewijs vertonen van vertraagde endothelialisatie in vergelijking met bare metal stents. Bovendien blijven de percentages van stenttrombose te hoog, vooral in cohorten met een hoog risico, die een langdurige behandeling met dubbele plaatjesaggregatieremmers noodzakelijk maken.

In een poging om de veiligheid en werkzaamheid te verbeteren, is de focus verschoven naar het ontwikkelen van strategieën om de mogelijke schade die gepaard gaat met permanente polymeergebaseerde DES te elimineren. Een van deze oplossingen is het gebruik van biologisch afbreekbare polymeren. Stents die zijn gecoat met biologisch afbreekbare polymeren, kunnen uitstekende resultaten op het gebied van acute en langdurige werkzaamheid bereiken, maar verdwijnen binnen enkele maanden volledig, waardoor mogelijk de incidentie van aan polymeer gerelateerde latente klinische bijwerkingen wordt verminderd. Tot op heden is een aantal biologisch afbreekbare DES op polymeerbasis getest (en goedgekeurd) bij mensen, met resultaten die erop wijzen dat ze een veilig en doeltreffend alternatief zijn voor DES met permanent polymeer.

Shanghai MicroPort Medical (Group) Co., Ltd heeft het Firehawk® kobalt-chroom coronair stentsysteem ontwikkeld. (Firehawk® stentsysteem). De Firehawk®-stent is een door een ballon uitzetbare L605-kobaltchroomstent van de derde generatie met abluminale groeven die een biologisch afbreekbaar polymeer bevatten, dat zorgt voor een gecontroleerde afgifte van de antiproliferatieve medicinale stof

rapamycine (sirolimus).

Doel van het onderzoek

Het aantonen van de veiligheid en doeltreffendheid van het Firehawk® rapamycine eluerende stentsysteem in vergelijking met het op dit moment goedgekeurde DES van de 2de generatie in het brede klinische gebruik.

Onderzoeksopzet

De TARGET-IV NA-studie is een prospectieve, multicenter, 1:1 gerandomiseerde studie (Firehawk® versus DES van de 2e generatie). Patiënten worden gestratificeerd op basis van de locatie waar ze worden ingeschreven, of ze zich presenteren met acuut coronair syndroom versus stabiele coronaire hartziekte en of ze reeds bestaande medisch behandelde diabetes hebben.

Dit is een prospectieve, multi-center, gedeeltelijk geblindeerde studie, 1: 1 gerandomiseerde non-inferioriteitsstudie die het Firehawk® stentsysteem (behandelarm) vergelijkt met commercieel goedgekeurde hedendaagse 2e generatie DES (controle-arm). Proefpersonen in de controle-arm kunnen worden behandeld met een van de verschillende commercieel goedgekeurde moderne stents, zoals everolimus-eluerende stents (Xience-familie - Abbott Vascular, Promus-familie- Boston Scientific, Synergy - Boston Scientific) en zotarolimus-eluerende stents (Resolute / Onyx-familie en Endeavour - Medtronic) of sirolimus-eluerende stents (Orsiro-Biotronik).

Aan het onderzoek zullen ongeveer 1616 proefpersonen deelnemen om PCI te ondergaan voor angina (stabiel of instabiel), stille ischemie (bij afwezigheid van symptomen een visueel geschatte stenose van de beoogde laesiediameter van $\geq 70\%$, een positieve niet-invasieve stresstest, $\text{FFR} \leq 0,80$, $\text{iFR} < 0,90$, of $\text{rFR} < 0,89$ moet aanwezig zijn) of myocardinfarct zonder ST-elevatie (NSTEMI), en STEMI (> 24 uur vanaf de eerste presentatie en bij wie de enzymspiegels een piek hebben bereikt). 50% van de proefpersonen wordt gerekruteerd in de VS op een totaal van 60% in Noord-Amerika (VS en Canada). Er kunnen extra proefpersonen worden gerekruteerd in Europa en Israël. Per centrum worden maximaal 150 patiënten ingesloten. patiënten die gerandomiseerd zijn, zullen gedurende 5 jaar worden gevolgd op belangrijke klinische gebeurtenissen, zoals beschreven in sectie 7.3.3.1 van het protocol.

Onderzoeksproduct en/of interventie

percutane coronaire interventie (PCI)

Inschatting van belasting en risico

Alle in aanmerking komende proefpersonen hebben een indicatie voor hartkatheterisatie volgens de huidige richtlijnen. Er is wereldwijd uitgebreide

klinische en commerciële ervaring met hartkatheterisatie en interventionele procedures en de verwachting is dat de chirurgische en procedurele risico's in deze klinische studie niet anders zijn dan bij standaard PCI.

Er zijn geen gegarandeerde voordelen van deelname aan dit onderzoek. Alle proefpersonen zullen echter een intensievere klinische follow-up hebben in vergelijking met de standaardpraktijk, wat gunstig kan zijn voor het klinische resultaat op lange termijn van de studiedeelnemers. Het is ook mogelijk dat het Firehawk® stentsysteem het risico op late en zeer late stenttrombose vermindert, een complicatie die gepaard gaat met MI en overlijden.

Contactpersonen

Publiek

Shanghai MicroPort Medical (Group) Co Ltd

Zhangdong Road 1601
Shanghai 201203
CN

Wetenschappelijk

Shanghai MicroPort Medical (Group) Co Ltd

Zhangdong Road 1601
Shanghai 201203
CN

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. Leeftijd ≥ 18 jaar.
2. De patiënt begrijpt de vereisten voor het onderzoek en de procedures voor de behandeling, en geeft schriftelijke geïnformeerde toestemming voordat onderzoeksspecifieke tests of de behandeling plaatsvindt.
3. Patiënten met een indicatie voor PCI, met inbegrip van angina (stabiel of onstabiel), stille ischemie (bij afwezigheid van symptomen van een visueel geschatte doellaesie van stenose met een diameter van $\geq 70\%$ moet een positieve niet invasieve stresstest of een positieve coronaire fysiologische test (bijvoorbeeld FFR $\leq 0,80$, iFR $< 0,90$ of rFR $< 0,89$) aanwezig zijn), NSTEMI of recent STEMI (STEMI > 24 uur en bij wie de enzymwaarden hebben gepiekt). Voor STEMI moet de tijd van aanmelding bij het eerste behandelende ziekenhuis, hetzij een transferinstelling hetzij het onderzoeksziekenhuis, > 24 uur vóór de randomisatie zijn en uit de enzymwaarden (CK MB of troponine) moet blijken dat een van de enzymwaarden heeft of dat beide enzymwaarden hebben gepiekt.
4. De patiënt is bereid alle vereisten voor follow up evaluaties volgens het protocol na te leven.

Angiografische inclusiecriteria (visuele schatting):

1. De doellaesie(s) moet(en) gesitueerd zijn in een native coronaire arterie met een visueel geschatte diameter van $\geq 2,25$ mm tot $\leq 4,0$ mm en een lengte van maximaal 44 mm hebben.
2. De coronaire anatomie zal naar verwachting de plaatsing toelaten van een onderzoekshulpmiddel in het (de) doellaesie(s).
3. Complexe laesies zijn toegelaten, met inbegrip van verkalkte laesies (gereedmaking van de laesie is toegelaten en wordt ten zeerste aanbevolen met de op dit moment goedgekeurde hulpmiddelen (bijvoorbeeld score /snijballon en rotationele/orbitale atherectomie), aandoening in meerdere bloedvaten, CTO, bifurcatie laesies (met uitzondering van een ingeplande implantatie van twee stents), ostiale laesies, kronkelige laesies en beschermde laesies in de linkerhoofdstam.
4. Overlappende stents zijn toegelaten.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Klinische exclusiecriteria:

1. STEMI in de 24 uur vóór het initiële moment van aanmelding bij het eerste behandelende ziekenhuis, hetzij een transferinstelling hetzij het onderzoeksziekenhuis, of een patiënt bij wie de enzymwaarden (ofwel CK MB of troponine) niet hebben gepiekt.

2. PCI in de 24 uur voordat wordt overgegaan tot de baselineprocedure.
3. Voorgeschiedenis van stenttrombose.
4. Cardiogene shock (gedefinieerd als persisterende hypotensie (systolische bloeddruk < 90 mm/Hg gedurende meer dan 30 minuten) of noodzaak van pressoren of hemodynamische ondersteuning, met inbegrip van IABP).
5. De proefpersoon is geïntubeerd.
6. Bekende LVEF < 30%.
7. De proefpersoon heeft een bekende allergie voor contrastmiddel (die niet adequaat vooraf kan worden behandeld met medicatie) en/of voor het onderzoeksstentsysteem of voor volgens het protocol vereiste gelijktijdig te gebruiken medicaties of hulpmiddelen (bijvoorbeeld kobalt chroomlegering, roestvrij staal, sirolimus, everolimus en zotarolimus, of structureel verwante stoffen, polymeer, alle P2Y12 remmers of aspirine).
8. Chirurgie is ingepland binnen 6 maanden.
9. De proefpersoon heeft een indicatie voor chronische behandeling met orale anticoagulantia (met ofwel vitamine K antagonisten of nieuwe anticoagulantia - NOAC*s)
10. Berekende creatinineklaring < 30 ml/min met behulp van de cockcroft gaultformule (< 40 ml/min voor proefpersonen die deelnemen aan het subonderzoek voor angiografische follow up).
11. Hemoglobine < 10 g/dl.
12. Aantal bloedplaatjes < 100.000 cellen/mm³ of > 700.000 cellen/mm³.
13. Aantal witte bloedcellen (WBC) < 3.000 cellen/mm³.
14. Klinisch significant leveraandoening.
15. Actieve peptische ulcus of actieve bloeding op om het even welke locatie.
16. Andere ernstige medische aandoening met een levensverwachting < 24 maanden (bijvoorbeeld kanker, ernstig hartfalen, ernstige longaandoening).
17. Een procedure die is ingepland en die mogelijk leidt tot het niet naleven van het protocol of tot verkeerde interpretatie van de gegevens.
18. Deelname aan een ander onderzoek met een onderzoeksgeneesmiddel of onderzoekshulpmiddel dat nog niet het primaire eindpunt heeft bereikt waardoor mogelijk het protocol niet kan worden nageleefd of de gegevens verkeerd kunnen worden geïnterpreteerd (naar het oordeel van de onderzoeker); of de intentie hebben om binnen 12 maanden deel te nemen aan een ander onderzoek met een onderzoeksgeneesmiddel of onderzoekshulpmiddel.
19. Intentie om zwanger te worden binnen 12 maanden (vrouwen van vruchtbare leeftijd die seksueel actief zijn, moeten instemmen met het gebruik van anticonceptiemiddelen vanaf het moment van inschrijving in het onderzoek tot en met 12 maanden na de procedure).
20. Zwangerschap of borstvoeding geven (vrouwen van vruchtbare leeftijd moeten een zwangerschapstest hebben binnen 7 dagen vóór de indexprocedure).
21. Een comorbide aandoening die mogelijk leidt tot het niet naleven van het protocol (bijvoorbeeld dementie, middelenmisbruik enz.).
22. De proefpersoon heeft een orgaantransplantatie ondergaan of staat op een wachtlijst voor een orgaantransplantatie.
23. De proefpersoon wordt behandeld met orale of intraveneuze immunosuppressiva of heeft een levensbeperkende immunosuppressieve of auto immuunaandoening

(bijvoorbeeld hiv). Corticosteroïden zijn toegelaten.

Angiografische exclusiecriteria:

1. Interventies van een onbeschermde linkerhoofdstam
2. Bifurcatielesies met beoogde implantatie van twee stents
3. Reststenoselaesies in het DES
4. Voorafgaande PCI in het doelvast in de 12 maanden vóór de inschrijving in het onderzoek
5. Om het even welke laesie in het doelvast waarvoor waarschijnlijk PCI nodig is binnen 12 maanden
6. Stentlengtes > 36 mm voor diameters van 2,0 mm en 2,25 mm (d.w.z. zeer lange, dunne stents).
7. Laesie met beoogde implantatie van ≥ 3 stents

Opmerking:

1. Maximaal 2 doelvasten en maximaal 2 doellaesies per bloedvat mogen worden behandeld. Laesies met een tussenafstand van maximaal 10 mm die kunnen bedekt worden met een enkele stent worden beschouwd als één laesie.
2. De randomisatie vindt plaats nadat de eerste doellaesie met succes is gepasseerd met een draad en een laesie is gereedgemaakt (bijvoorbeeld predilatatie).
3. Laesies die niet voldoen aan de angiografische criteria, mogen worden behandeld als niet doellaesies, maar moeten dan voldoen aan de volgende voorwaarden:
 - * Ze moeten zijn gesitueerd in niet doelvasten.
 - * Ze moeten met succes zijn behandeld vóór de randomisatie, > 24 uur vóór de randomisatie, of moeten succesvol zijn zonder complicaties bij uitvoering tijdens de indexprocedure (visueel geschatte diameter van < 50% voor reststenose, TIMI flow graad 3, geen dissectie van $\geq$ NHLBI type C, geen perforatie, geen persisterende veranderingen in het ST segment, geen langdurige pijn op de borst, geen ernstige TIMI bloeding of bloeding BARC type 3).
4. Alle doellaesies moeten worden behandeld tijdens baselineprocedures en ingeplande, gefaseerde procedures zijn niet toegelaten. Als echter tijdens de procedure fasering noodzakelijk is (bijvoorbeeld als gevolg van overmatige contrastmiddelbelasting), moet de gefaseerde procedure binnen 6 weken worden voltooid en worden uitgevoerd met de toegewezen (gerandomiseerde) stent.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel: Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Enkelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	16-02-2022
Aantal proefpersonen:	300
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Firehawk® rapamycine TARGET eluting kobaltchroom coronaire stentsysteem
Registratie:	Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	NCT04562532
CCMO	NL77897.000.21