

Onderzoek naar de veiligheid en prestaties van het NVT ALLEGRA THV-systeem met een nieuw toedieningssysteem bij patiënten met ernstige verkalkte aortastenose of falende chirurgische bioprothese van de aorta

Gepubliceerd: 25-01-2023 Laatste bijgewerkt: 18-01-2025

Bevestigen van de technische prestaties van het nieuwe IMPERIA-bezorgsysteem en het evalueren van de veiligheid en werkzaamheid van het volledige ALLEGRA THV-systeem.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Hartklepaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53564

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EMPIRE studie

Aandoening

- Hartklepaandoeningen

Synoniemen aandoening

ernstige verkalkte aortastenose of falende chirurgische bioprothese van de aorta

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: NVT GmbH

Overige ondersteuning: NVT GmbH

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bezorgings systeem, Cardiologie, chirurgische aorta bioprothese, Transkatheter hartklep

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Device succes na 7 dagen, gedefinieerd als

- Afwezigheid van procedurele mortaliteit EN
- Correcte positionering van een enkel apparaat op de juiste anatomische locatie (volgens ziekenhuis rapportage) EN
- Beoogde prestatie van de prothetische hartklep (zoals bepaald door een onafhankelijk Echo Core Lab bij ontslag uit de indexprocedure of 7 dagen na implantatie, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet)
- Geïndexeerde effectieve opening (iEOA) $> 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ voor BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$ en iEOA $> 0,70 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ voor BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$
- Gemiddelde gradiënt van de aortaklep $< 20 \text{ mmHg}$ of pieksnelheid $< 3 \text{ m/s}$
- Geen matige of ernstige prothetische klepregurgitatie

Secundaire uitkomstmaten

1. Sterfte door alle oorzaken (ontslag, 30 dagen, 6 en 12 maanden)
2. Cardiovasculaire mortaliteit (ontslag, 30 dagen, 6 en 12 maanden)
3. Alle beroertes (ontlading, 30 dagen, 6 en 12 maanden)
4. Voorbijgaande ischemische aanval (TIA)

5. Procedureel succes, gedefinieerd als:

- Succesvolle vasculaire toegang, aflevering en inzet van de ALLEGRA THV inclusief herpositionering indien nodig en succesvol ophalen van het IMPERIA-afgiftesysteem (zoals gerapporteerd in het ziekenhuis)
- Correcte positie van de ALLEGRA THV ((zoals gerapporteerd op de site)
- Slechts één ALLEGRA THV geïmplantéerd in de juiste anatomische positie (zoals gerapporteerd door de site)

6. Echocardiografische prestatiebeoordeling van de ALLEGRA THV (ontslag, 30 dagen en 12 maanden), zoals bepaald door een onafhankelijk Echo Core Lab)

- Effectieve opening (EOA)
- Transvalvulaire gemiddelde en piekdrukgradiënt
- Trans- en paravalvulaire regurgitatie

7. NYHA-classificatie (30 dagen, 6 maanden en 12 maanden)

8. Veiligheidsprofiel volgens VARC-21

- Vroege veiligheid
- Tijdgebonden klepveiligheid

9. Kwaliteit van leven (KCCQ-12) (30 dagen, 6 maanden en 12 maanden)

10. Nieuwe pacemaker implantatie (ontslag, 30 dagen, 6 maanden en 12 maanden)

11. Afgiftesysteemgerelateerde AE's (bij ontslag)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Degeneratieve aortaklepstenose is de meest voorkomende hartziekte bij volwassenen in westerse geïndustrialiseerde landen en TAVI is naar voren gekomen als een alternatieve behandeling voor patiënten met aortastenose (AS) die een hoog, gemiddeld of laag risico lopen op een operatie met overtuigende langdurige werkzaamheid. In feite heeft TAVI zich ontwikkeld als een gestandaardiseerde interventionele procedure met een voorspelbaar risico en bijgevolg is het aantal geïmplanteerde TAVI-prothesen de afgelopen tien jaar snel toegenomen.

Nadat verschillende gerandomiseerde klinische onderzoeken non-inferioriteit of superioriteit van TAVI ten opzichte van chirurgische aortaklepvervanging (SAVR) aantoonde, bevelen de nieuwste ACC/AHA-richtlijnen voor hartklepafwijkingen van 2020 TAVI aan als alternatieve behandeling voor SAVR bij patiënten van 65 jaar of ouder die in aanmerking komen voor bioprothesen onafhankelijk van het chirurgische risico zoals beoordeeld door het hartteam, maar rekening houdend met leeftijd, klinische en anatomische factoren en voorkeuren van de patiënt. In de afgelopen jaren is het aantal falende chirurgische aorta-bioprothesen toegenomen en deze hoogrisicopatiënten hebben ook minimaal invasieve behandelingsopties nodig die voor de hand liggen.

Ondanks uitstekende resultaten in de meeste gevallen, treden complicaties zoals verkeerde plaatsing van het apparaat, coronaire obstructie, para-valvulaire regurgitatie en geleidingssysteemstoornissen op na TAVI. Iteratieve ontwerpkenmerken in TAVI-systemen van de tweede generatie maken een nauwkeurigere klepplaatsing mogelijk en kunnen helpen om enkele van deze ernstige complicaties aan te pakken.

NVT heeft het nieuwe IMPERIA-plaatsingssysteem ontwikkeld, zodat de ALLEGRA THV opnieuw kan worden omhuld en opnieuw kan worden opgevangen voordat deze volledig uit de plaatsingskatheter wordt verwijderd. Op deze manier kan de ALLEGRA THV opnieuw worden gepositioneerd als de initiële positie van de THV niet optimaal is, waardoor een nauwkeurige definitieve positionering mogelijk wordt en de risico's die gepaard gaan met suboptimale positionering worden verminderd.

Er zijn nog andere technische factoren die het ALLEGRA THV-systeem bijzonder geschikt maken voor dit doel. Het IMPERIA-plaatsingssysteem en het ALLEGRA THV-stentframe zijn voorzien van radio-opake markers. De markeringsband op het IMPERIA-plaatsingssysteem maakt een beoordeling van de implantatiediepte mogelijk, terwijl 6 markeringen op 12 mm van de instroom op het ALLEGRA THV-stentframe de bovenmarge van de interne rok en het niveau van de nieuwe klepsluitlijn afbakenen en de het bereiken van optimale coaxialiteit van de ALLEGRA THV voorafgaand aan implantatie.

Doel van het onderzoek

Bevestigen van de technische prestaties van het nieuwe IMPERIA-bezorgsysteem en het evalueren van de veiligheid en werkzaamheid van het volledige ALLEGRA THV-systeem.

Onderzoeksopzet

Prospectief, multicenter, eenarmig, interventioneel hoofdonderzoek met een follow-up van 12 maanden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

107 symptomatische patiënten die kandidaat zijn voor een interventie op ernstige verkalkte en stenotische aortakleppen of falende chirurgische bioprothetische aortakleppen, zoals beoordeeld door het hartteam, de CSC en die aan alle geschiktheidscriteria voldoen, zullen worden ingeschreven (ITT-cohort). Elke locatie moet eerst 3 roll-in patiënten met het nieuwe ALLEGRA THV-systeem behandelen voordat ze patiënten mogen rekruteren in het ITT-cohort van de EMPIRE-studie. Roll-in patiënten ondergaan dezelfde procedures per protocol als patiënten in het ITT-cohort.

Inschatting van belasting en risico

De mogelijke verwachte complicaties, risico's en bijwerkingen die gepaard gaan met het gebruik van de IMPERIA DS zullen vergelijkbaar zijn met die van een routinematige TAVI-procedure.

Het is niet te verwachten dat het IMPERIA-bezorgsysteem (DS) en het laadsysteem nieuwe risico's toevoegen die verder gaan dan wat momenteel wordt gezien voor het ALLEGRA DS en het laadsysteem van de eerste generatie bij het implanteren van ALLEGRA THV, waaronder, maar niet beperkt tot:

- *Acute coronaire sluiting
- *Acuut nierletsel
- * Acuut myocardinfarct
- * Acuut nierfalen
- * Allergische reacties/intoleranties (bijv. voor contrastmiddelen)
- * Aortawortelletsel (dissectie, perforatie)
- * Aritmieën, waaronder ventriculaire tachycardie of fibrillatie die zich uitstrekken tot hartstilstand
- * Atrioventriculaire geleidingsstoornissen (AV-blok, LBBB)
- * Bloeding (bloeding)
- * Harttamponnade
- * Cardiogene shock
- * Cerebrovasculaire gebeurtenissen zoals TIA, beroerte
- * Dood
- * Apparaatembolisatie / migratie
- * Opkomende hartchirurgie
- * Endocarditis
- * Exacerbatie van hartfalen
- * Hemolyse
- * Bloeding waarvoor transfusie nodig is
- *Hypertensie of hypotensie
- * infectie

- * Mitralisklepletsel
- * Niet-structurele disfunctie van de klepprothese: paravalvulaire of/en centrale regurgitatie
- * Prothetische kleptrombose
- * Schade aan structurele protheseklep (bijv. scheuren van de knobbels, breuk van de hechtdraad, stentbreuk, verkalking)
- * Trombo-embolie
- * Vaatlletsel (dissectie, perforatie)

Er moet rekening worden gehouden met de risico's van langdurige antistollingstherapie en/of plaatjesaggregatieremmers.

Potentiële risico's met betrekking tot deelname aan het onderzoek zijn naar verwachting vergelijkbaar met die van elke andere routinematige TAVI-procedure. Alleen patiënten die zijn doorverwezen voor een transfemorale TAVI-procedure mogen deelnemen aan deze klinische studie en protocol-vereiste onderzoeken en beoordelingen (beschreven in rubriek 10.1) van Protocol 1.0) geven aan dat de EMPIRE TAVI-procedure niet verschilt van de routinematige TAVI-procedure. Alle patiënten die zijn toegewezen voor een transfemorale TAVI-procedure ondergaan een standaard diagnostisch programma dat ten minste een transthoracale echocardiografie, aortawortel-/coronair angiogram, angiogram van de iliofemorale vaten, cardiale CT omvat. Bloedmonsters worden pre- en postoperatief genomen voor monitoringdoeleinden. Een transfemorale TAVI wordt routinematig uitgevoerd ofwel onder intubatie-anesthesie of met behulp van een lokale anesthesie in combinatie met een milde sedatie.

Blootstelling aan straling door fluoroscopische beeldvorming en de belasting van toegepaste contrastmiddelen is een bijwerking van elke standaard TAVI-procedure en verschilt mogelijk niet significant in de EMPIRE-studie.

De postoperatieve zorg verschilt niet tussen TAVI-patiënten en deelnemers aan de EMPIRE-studie. Onmiddellijk na de procedure worden TAVI-patiënten enkele dagen routinematig gecontroleerd op de intensive care-afdeling totdat ze hemodynamisch stabiel zijn. Bij ontslag wordt een TTE uitgevoerd om de functie van de prothese te verifiëren. Bloedmonsters worden gecontroleerd om de status te controleren en ernstige bijwerkingen uit te sluiten.

Patiënten die aan dit onderzoek deelnemen, zullen niet worden blootgesteld aan extra invasieve onderzoeken. De pre- en postoperatieve zorg is identiek aan een standaard TAVI-procedure.

De transfemorale TAVI-procedure gaat gepaard met risico's die worden toegeschreven aan de interventionele katheterisatie. Deze risico's zijn bekend, geïdentificeerd en uitgewerkt in paragraaf 13.7. van Protocol 1.0.

Contactpersonen

Publiek

NVT GmbH

Lotzenäcker 17
Hechingen 72379
DE

Wetenschappelijk

NVT GmbH

Lotzenäcker 17
Hechingen 72379
DE

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)

Inclusie Criteria:

Patiënten worden opgenomen als aan ALLE volgende criteria wordt voldaan:

1. Symptomatische ernstige gecalcificeerde stenose van een natieve aortaklep met een AVA $\leq 1,0$ cm² (of AVA-index $\leq 0,6$ cm²/m²), EN gemiddelde aortadrukgradiënt ≥ 40 mmHg OF maximale transaortale snelheid $\geq 4,0$ m/s OF Doppler-snelheidsindex $\leq 0,25$ op site-reported echocardiografie OF symptomatische patiënten met degeneratie van een chirurgische bioprothetische klep (stenose en/of insufficiëntie) op plaatsgerapporteerde echocardiografie
2. Lokaal multidisciplinair Hartteam en Centrale Screeningscommissie (CBC) zijn het eens over indicatie en geschiktheid voor TAVI
3. Leeftijd ≥ 18 jaar

4. Patiënt heeft het Patiënt geïnformeerde toestemmingsformulier ondertekend
5. Patiënt is bereid en in staat om te voldoen aan de vereisten van het onderzoek, inclusief alle vervolgbezoeken

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie Criteria

Algemeen:

1. De gemiddelde diameter van de aorta-annulus zoals gemeten met preprocedurele CT of de interne diameter van de bioprothese is $<16,5$ mm of >27 mm
2. Echocardiografisch bewijs van intracardiale trombus of vegetatie (site-reported)
3. Aanzienlijke ziekte van de aorta die veilige voortgang van het ALLEGRA THV-systeem onmogelijk maakt
4. Ernstige ilio-femorale vaataandoening die veilige plaatsing van een 18 Fr introducer sheath verhindert of endovasculaire toegang onmogelijk maakt
5. Ernstige regurgitatie van de tricuspidalis en/of falend rechterhart (site-reported)
6. Ernstige linkerventrikeldisfunctie met ejectiefractie (EF) $<20\%$ (gerapporteerd door de locatie)
7. Bewijs van actieve endocarditis of andere acute infecties
8. Nierfalen waarvoor continue nierfunctievervangende therapie nodig is
9. Onbehandelde klinisch significante coronaire hartziekte die revascularisatie vereist
10. Elke percutane interventieprocedure (bijv. PCI met stenting) binnen 14 dagen voorafgaand aan de indexprocedure
11. Acuut MI ≤ 30 dagen voorafgaand aan de indexprocedure
12. Symptomatische ziekte van de halsslagader of wervelslagader die een interventie vereist of een halsslagader-/wervelinterventie binnen de voorgaande 45 dagen
13. Cerebrovasculair accident (CVA) of voorbijgaande ischemische aanval (TIA) ≤ 6 maanden of eerdere CVA met matige of ernstige invaliditeit (bijv. gemodificeerde Rankin-schaalscore >2)
14. Geschiedenis van bloedingsdiathese of coagulopathie; acute bloeddyscrasieën zoals gedefinieerd: trombocytopenie (bloedplaatjes $<80.000/\mu\text{l}$), acute anemie (hemoglobine <10 g/dl), leukopenie (WBC $<3000/\mu\text{l}$)
15. Actieve maagzweer of gastro-intestinale (GI) bloeding ≤ 3 maanden
16. Ernstige (groter dan 3+) mitralisinsufficiëntie (gerapporteerd door de site)
- 16a. Reeds bestaande hartklepprothese in een andere positie dan aorta
17. Ongecontroleerde boezemfibrilleren
18. Vereiste spoedoperatie om welke reden dan ook
19. Bekende overgevoeligheid voor contrastmiddelen, die niet adequaat kunnen worden gepremediceerd, of contra-indicatie voor antistollingsmiddelen of plaatjesaggregatieremmers of voor nitinollegingen of voor runderweefsel

- 20. Levensverwachting ≤ 12 maanden vanwege andere medische ziekte
- 21. Neemt momenteel deel aan een ander experimenteel onderzoek naar geneesmiddelen of hulpmiddelen
- 22. Zwangerschap of intentie om zwanger te worden tijdens studiedeelname
- Specifieke uitsluitingen bij patiënten met een aangeboren aortaklepaandoening (site-reported):
- 23. Unicuspide of bicuspide aortaklep
- 24. Niet-verkalkte aortastenose
- 25. Overheersende aortaregurgitatie $>$ graad 3
- 26. Afstand tussen het basisvlak van de oorspronkelijke aortaklep en de opening van de onderste kransslagader < 8 mm
- Specifieke uitsluitingen bij patiënten met gedegenereerde chirurgische bioprothetische aortakleppen (valve-in-valve) (site-reported):
- 27. Lage ligging van de coronaire ostia, vooral in combinatie met ondiepe sinussen (hoog risico op coronaire occlusie)
- 28. Gedeeltelijk losgemaakte blaadjes die een coronair ostium kunnen verstoppem
- 29. Paravalvulaire regurgitatie van een chirurgische bioprothese (site-reported)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 04-04-2023

Aantal proefpersonen: 36

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: ALLEGRA THV systeem met de ALLEGRA THV en het nieuwe IMPERIA aflever systeem

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-01-2023

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-04-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-05-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-07-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-09-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	NCT05478161
CCMO	NL81924.000.22