

Herevaluatie van het Atrial Shunt-hulpmiddel van Corvia in een precisiegeneeskundig onderzoek om de werkzaamheid vast te stellen bij hartfalen met licht verminderde of behouden EF

Gepubliceerd: 12-04-2023 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

De primaire doelstelling van dit klinische onderzoek is een nadere evaluatie van de klinische werkzaamheid van de Atrial Shunt van Corvia bij symptomatische hartfalenpatiënten met een linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) $\geq 40\%$ en een verhoogde...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Falen van de hartfunctie
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON53718

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RESPONDER-HF

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

Hartfalen, kortademigheid bij inspanning

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Corvia Medical, Inc.
Overige ondersteuning: the industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Corvia Atrial Shunt System, Hart falen, InterAtrial Shunt Device (IASD®) System II

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is het samenstel van (a) per patiëntjaar totaal aantal (eerste plus recidiverende) opnamen vanwege hartfalen (HF) of bezoeken aan een zorginstelling voor i.v. diuretica of bezoeken aan de spoedeisende hulp met intensivering van orale diuretica voor HF tot en met de follow-up na 24 maanden, geanalyseerd wanneer de laatste gerandomiseerde patiënt de follow-up na 12 maanden heeft voltooid, en de tijdsduur tot het eerste HF-voorval; en (b) de verandering in de samenvattende KCCQ-totaalscore tussen baseline en 12 maanden.

Door onderzoekers gemelde voorvallen van hartfalen worden door de CEC beoordeeld tot het primaire eindpunt. Geëvalueerd met behulp van de Bayesiaanse methode die het effect van de behandeling ontleent aan het RCT II klinische onderzoek in een vooraf gespecificeerd model, zoals hieronder beschreven.

Primaire analyse Bayesiaanse statistische analyse van het primaire eindpunt:

Behandelgroepen uit de gemodificeerde intention-to-treat-populatie (MITT,

modified intention to treat) worden vergeleken met behulp van een Bayesiaanse cumulatieve logistische proportionele kansregressie. De analyse maakt gebruik van paarsgewijze vergelijkingen volgens de Finkelstein-Schoenfeld waarbij het toetsingskader bestaat uit het vergelijken van de patiëntenuitkomsten op het primaire eindpunt. De testhiërarchie is het percentage HF-voorvallen, de tijdsduur tot het eerste HF-voorval, gevolgd door de component KCCQ. Bij elke paarsgewijze vergelijking krijgt de patiënt respectievelijk een 1, een 0 of een -1 toegewezen als de patiënt een betere uitkomst heeft, dezelfde uitkomst heeft of een slechtere uitkomst heeft. De *F-S-score* voor elke patiënt berekend als de som van de uitkomsten van hun paarsgewijze vergelijkingen.

De primaire analyse is een Bayesiaanse cumulatieve logistische proportionele kansregressieanalyse van de F-S-scores die het mogelijk maakt informatie (30%, vast) over het behandelingseffect binnen de respondersdeelgroep te ontleen aan het vorige REDUCE LAP-HF RCT II-onderzoek. Het effect van de behandeling wordt geschat als de toename of afname van de kans (odds-ratio; OR) op meer betere uitkomsten in de paarsgewijze F-S-vergelijkingen in de actieve behandelgroep vergeleken met de controlegroep. De nulhypothese wordt getest op basis van de posterieure waarschijnlijkheid dat de OR groter is dan 1. Er wordt significantie verklaard als de posterieure waarschijnlijkheid dat de OR > 1 groter is dan 0,975.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire eindpunt: Het belangrijkste secundaire eindpunt is de incidentie van en tijdsduur tot cardiovasculaire sterfte tot en met 12 maanden.

Statistische analyse van secundaire uitkomstmaten: Er worden opsommingen en beschrijvende statistieken verstrekt en vergeleken met het oog op vergelijkbaarheid met dezelfde maten uit het RCT II.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het Atrial Shunt-systeem van Corvia dient voor de verbetering van de kwaliteit van leven en de vermindering van symptomen en voorvallen in verband met hartfalen bij hartfalenpatiënten met behouden (HFpEF) of enigszins verminderde ejectiefractie (HFmrEF) met verhoogde druk in het linkeratrium, zonder latente pulmonale vaataandoening en zonder hartritme hulpmiddel, die ondanks standaard GDMT symptomatisch blijven.

Het Corvia Atrial Shunt System / InterAtrial Shunt Device (IASD®) System II draagt de CE-markering voor medische hulpmiddelen in Europa.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit klinische onderzoek is een nadere evaluatie van de klinische werkzaamheid van de Atrial Shunt van Corvia bij symptomatische hartfalenpatiënten met een linkerventrieejectiefractie (LVEF) $\geq 40\%$ en een verhoogde linkszijdige vuldruk ondanks een standaard, op richtlijnen gebaseerde medische therapie (GDMT, Guideline Directed Medical Therapy); en bevestiging van het effect van de behandeling zoals geobserveerd in de respondersgroep van het REDUCE LAP-HF gerandomiseerd onderzoek II. (Corvia-protocol 1601).

Onderzoekopzet

Prospectief, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind klinisch multicenteronderzoek met randomisatie in een verhouding van 1:1.

Patiënten moeten toestemming tot deelname hebben gegeven en worden geselecteerd aan de hand van niet-invasieve geschiktheidscriteria. Baselinekenmerken, demografische gegevens, de medische voorgeschiedenis, medicatie voor hartfalen, een echocardiogram en relevante laboratoriumgegevens die zijn samengevat op het

Evaluatieformulier voor potentiële deelnemers van de geschiktheidscommissie van het onderzoek, worden beoordeeld door de geschiktheidscommissie van het onderzoek (TEC, trial eligibility committee) teneinde

- 1) de deelnemer goed te keuren voor een hemodynamische evaluatie;
- 2) aanvullende informatie op te vragen; of
- 3) de deelnemer van verdere deelname aan het RESPONDER HF-onderzoek uit te sluiten.

Als de patiënt niet in aanmerking komt, wordt de patiënt een screen failure en wordt hij niet ingepland voor het hemodynamische evaluatie en mogelijke randomisatie.

Als de deelnemer wordt goedgekeurd, wordt er een hemodynamische evaluatie voor deze deelnemer gepland, met inbegrip van rechterhartkatheterisatie met hemodynamische metingen in rust en tijdens een inspanningstest met een ligfiets. Patiënten die hemodynamisch in aanmerking komen, worden vervolgens geblindeerd en onder verdoving gebracht. Er zal een doekje worden geplaatst om de ogen te bedekken en oordopjes worden gebruikt die aangesloten zijn op een muzikspeler. Daarnaast zullen schermen worden gebruikt om te voorkomen dat deelnemers de schermen zien, die de aan- of afwezigheid van het apparaat aangeven.

Bij alle patiënten wordt toegang verkregen via de dijader; zij ondergaan een kortdurend onderzoek met behulp van intracardiale echocardiografie (ICE) of transoesophageale echocardiografie (TEE) om de anatomische geschiktheid te beoordelen. Patiënten die in aanmerking komen voor deelname, worden vervolgens bij de randomisatie ingedeeld bij de behandelgroep of bij de controlegroep.

Patiënten die bij de controlegroep worden ingedeeld, ondergaan aanvullende cardiale beeldvorming en hun interventie komt ten einde met de verwijdering van hulpmiddelen. Bij patiënten in de behandelgroep worden echografie en een onder doorlichting uitgevoerde transseptale punctie uitgevoerd en wordt de Atrial Shunt van Corvia geïmplant. Als tijdens de indexprocedure en vóór aanvang van de transseptale punctie een exclusie volgens het protocol wordt vastgesteld die tevoren niet bekend was, wordt de patiënt gedeblindeerd en gedurende 30 dagen gevolgd, waarna de patiënt het onderzoek verlaat. Vóór hun ontslag ondergaan alle patiënten een lichamelijk onderzoek en krijgen zij onderzoeksmedicatie van een niet-geblindeerde arts of verpleegkundige.

Totdat de patiënt wordt gedeblindeerd, zijn de voor de patiëntenzorg verantwoordelijke artsen, het bij het uitvoeren van follow-up-evaluaties betrokken onderzoeksteam en het hemodynamische kernlaboratorium geblindeerd met betrekking tot de toewijzing aan een onderzoeksgroep, met inbegrip van de hemodynamische gegevens bij baseline.

Gerandomiseerde patiënten worden na 30 dagen, 3, 6, 12, 18 en 24 maanden en jaarlijks gedurende 5 jaar na de indexprocedure gevolgd. Gedurende de eerste 24 maanden vinden er persoonlijke bezoeken plaats. Gedurende jaar 3 t/m 5 vinden telefonische follow-up en een bespreking van het medische dossier plaats.

Na het follow-upbezoek na 24 maanden worden de patiënten en de geblindeerde medewerkers gedeblindeerd. Patiënten die bij de randomisatie bij de controlegroep waren ingedeeld, krijgen mogelijk de gelegenheid om na de deblinding over te stappen naar de behandelgroep, mits zij op dat moment aan

de selectiecriteria voor patiënten voldoen. Patiënten die zijn overgestapt, worden vervolgens persoonlijk na 30 dagen en na 6 en 12 maanden gevolgd en worden gedurende 5 jaar na de overstapprocedure jaarlijks telefonisch en met een dossierbespreking gevolgd.

Tijdens dit onderzoek wordt gebruik gemaakt van een onafhankelijke CEC, een onafhankelijke DSMB en onafhankelijke kernlaboratoria.

Inschatting van belasting en risico

De deelname van proefpersonen aan het onderzoek duurt maximaal 5-7 jaar.

Het volgende valt buiten de standaardzorg:

Bloedafname,
elektrocardiogram,
echocardiografie,
6 minuten looptest,
Invasieve evaluatie bij inspanning,
Vragenlijsten en telefonische follow-up

Risico's verbonden:

Complicaties geassocieerd met implantatie van de Corvia atriale shunt en soortgelijke procedures waarbij implantaten op het atriale septum worden geplaatst.

Deelname aan het onderzoek brengt aanvullende beoordelingen en beeldvorming met zich mee boven de standaardzorg.

Alle andere studiespecifieke beoordelingen zijn klinische en fysieke beoordelingen die binnen het bereik vallen van de standaard follow-up van patiënten met deze medische voorgeschiedenis. Aanvullende HF-symptomen en kwaliteit van leven beoordelingen met enquêtes en looptests.

Een bijkomend risico van deelname aan een klinische studie is het risico van een verval van vertrouwelijkheid of blootstelling van persoonlijk identificeerbare informatie.

Risico-batenanalyse:

Het risico van de klinische studie wordt geminimaliseerd omdat het gebruikte hulpmiddel CE-gemarkeerd is en de onderzoeksopzet binnen de beoogde gebruikspopulatie valt. Deelnemers kunnen nog steeds dezelfde apparaatbehandeling krijgen buiten het onderzoek. Het risico van deelname aan het onderzoek is slechts minimaal verhoogd in vergelijking met het ontvangen van het apparaat buiten het onderzoek, omdat er een hogere mate van beeldvorming en klinische beoordeling is dan anders het geval zou zijn.

Daarnaast zijn er de risico's die verbonden zijn aan het verzamelen van gegevens. Deze risico's zijn echter beperkt door het voordeel van aanvullende klinische follow-up en nauwere zorg, evenals procedures die zijn ingevoerd om de persoonlijke informatie van de proefpersonen te beschermen.

Contactpersonen

Publiek

Corvia Medical, Inc.

One Highwood Drive Suite 300
Tewksbury, MA 01876
US

Wetenschappelijk

Corvia Medical, Inc.

One Highwood Drive Suite 300
Tewksbury, MA 01876
US

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. Chronisch symptomatisch hartfalen (HF), gedocumenteerd volgens de volgende criteria:
 - a. symptomen van HF die op dat moment gedurende ≥ 30 dagen met diuretica moeten worden behandeld, als deze worden verdragen; EN
 - b. symptomen die vallen in New York Heart Association (NYHA) klasse II met voorgeschiedenis $>$ klasse II;
OF NYHA-klasse III, of ambulante NYHA-klasse IV; EN

- c. ≥ 1 ziekenhuisopname vanwege HF (waarbij HF de primaire of secundaire diagnose was); of behandeling met intraveneuze (i.v.) diuretica; of intensivering van orale diuretica in de 12 maanden voorafgaand aan deelname aan het onderzoek; OF een NT-proBNP-waarde > 150 pg/ml bij een normaal sinusritme, > 450 pg/ml bij atriumfibrillatie, of een BNP-waarde > 50 pg/ml bij een normaal sinusritme, > 150 pg/ml bij atriumfibrillatie in de voorafgaande 6 maanden.
2. Lopende, stabiele, volgens GDMT uitgevoerde behandeling van HF en behandeling van comorbiditeiten volgens de ACC/AHA-richtlijnen voor 2022 voor de behandeling van hartfalen. Een stabiele behandeling bestaat uit een periode van minimaal 4 weken na ziekenhuisopname vanwege welke oorzaak dan ook, waaronder een behandeling met i.v. diuretica.
3. In het centrum echocardiografisch vastgestelde linkerventrikel-ejectiefractie $\geq 40\%$ in de voorafgaande 6 maanden, zonder gedocumenteerde ejectiefractie $< 30\%$ in de 5 jaar daarvoor.
4. In het centrum vastgesteld echocardiografisch bewijs van diastolische disfunctie, gedocumenteerd op basis van een of meer van de volgende:
- a. diameter LA > 4 cm; of
 - b. diastolisch volume LA > 50 of volume-index LA > 28 ml/m²; of
 - c. laterale $e' < 10$ cm/s; of
 - d. setaal $e' < 8$ cm/s; of
 - e. laterale $E/e' > 10$; of
 - f. setaal $E/e' > 15$.
5. In het centrum vastgestelde verhoogde PCWP met een gradiënt ten opzichte van de rechter atriale druk (RAP) gedocumenteerd op basis van een tijdens een met ergometer gemeten inspanning op een ligfiets ≥ 25 mmHg en meer dan ≥ 5 mmHg groter dan RAP.
6. RAP in rust ≤ 14 mmHg.
7. In het centrum vastgesteld hemodynamisch bewijs van PVR bij piekinspanning $< 1,75$ Wood-eenheden (NIEUW inclusie criterium).
8. Leeftijd ≥ 40 jaar.
9. De deelnemer is voorgelicht over de aard van het onderzoek, gaat akkoord met de voorwaarden daarvan en heeft een schriftelijk, door de IRB of de EC goedgekeurd informatie- en toestemmingsformulier ondertekend.
10. De deelnemer is bereid om zich aan de procedures voor het klinische onderzoek te houden en gaat ermee akkoord om terug te komen voor alle vereiste follow-upbezoeken, tests en onderzoeken.
11. Transseptale katheterisatie en toegang tot het rechteratrium via de dijader zijn als mogelijk beoordeeld door de in interventionele cardiologie gespecialiseerde onderzoeker in het centrum.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

1. Gevorderd hartfalen, gedefinieerd als een of meer van de onderstaande:
 - a. hartfalen dat onder stadium D van de ACC/AHA/ESC valt, in de niet-ambulante klasse IV van de NYHA;
 - b. hartindex $< 2,0$ l/min/m²;
 - c. infusie met inotropica (continu of met tussenpozen) voor EF $< 40\%$ in de voorafgaande 6 maanden;
 - d. de patiënt staat op de harttransplantatiewachtlijst.
2. Onvermogen om de looptest van 6 minuten (afstand < 50 m) OF de looptest van 6 minuten > 600 m uit te voeren.
3. De patiënt heeft bevestigd dat het vermogen om 6 minuten te lopen voornamelijk wordt beperkt door pijn in gewrichten, voeten, benen, heupen of de rug, onvastheid, duizeligheid of leefstijl (en niet door kortademigheid en/of vermoeidheid en/of pijn op de borst).
4. Rechterventrikeldisfunctie, beoordeeld door de cardioloog in het centrum en gedefinieerd als één of meer van de volgende:
 - a. meer dan geringe RV-disfunctie, geschat op basis van TTE; OF
 - b. TAPSE $< 1,4$ cm; OF
 - c. grootte RV $\geq$ grootte LV, geschat op basis van TTE; OF
 - d. echografisch of klinisch bewijs van congestieve hepatopathie; OF
 - e. bewijs van RV-disfunctie, gedefinieerd op basis van TTE als een fractionele oppervlakteverandering van het RV $< 35\%$.
5. Een geïmplanteed hartritme hulpmiddel (NIEUW exclusie criterium).
6. Structurele AVR- of MVR-hartreparatie (chirurgisch of percutaan) in de voorafgaande 12 maanden; geplande klepinterventie in de komende 3 maanden, of aanwezigheid van een hemodynamisch significante klepaandoening zoals beoordeeld door de cardioloog in het centrum en gedefinieerd als:
 - a. mitralisklepziekte van graad $\geq 3+$ MR of $>$ lichte MS; OF
 - b. tricuspidalisregurgitatie van graad $\geq 2+$ TR; OF
 - c. aortaklepziekte van graad $\geq 2+$ AR of $>$ matige AS.
7. Echocardiografisch bewijs van intracardiale tumor, trombus of vegetatie.
8. Deelnemers met bestaande of chirurgisch (met een patch) gesloten defecten van het atriumseptum. Deelnemers met een open foramen ovale (PFO), die ondanks het PFO aan de PCWP-criteria voldoen, zijn niet uitgesloten.
9. MI en/of percutane hartinterventie in de voorafgaande 3 maanden; CABG in de voorafgaande 3 maanden of geplande hartinterventies in de 3 maanden na inschrijving bij het onderzoek.
10. Bekend, klinisch significant, niet-gerevasculariseerd coronairlijden, gedefinieerd als: stenose van een kransslagader gepaard gaand met angina of ander bewijs van voortdurende actieve coronaire ischemie.
11. Bekende, klinisch significante, niet-behandelde stenose van de halsslagader waarvoor waarschijnlijk een interventie nodig is.
12. Atriumfibrillatie bij hartslag in rust > 100 spm.
13. Hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, restrictieve cardiomyopathie, constrictieve pericarditis, cardiale amyloïdose of infiltrerende

cardiomyopathie (bijv. hemochromatose, sarcoïdose).

14. Voorgeschiedenis van een CVA, transiënte ischemische aanval (TIA), diepveneuze trombose (DVT) of longembolie in de voorafgaande 6 maanden.

15. De deelnemer heeft een contra-indicatie voor een behandeling met twee plaatjesremmers of een oraal anticoagulans, of de patiënt heeft een gedocumenteerde coagulopathie.

16. Bloedarmoede met hemoglobine < 10 g/dl.

17. Chronische longziekte waarvoor thuis continu zuurstof nodig is, OF ernstige chronische longziekte gedefinieerd als $FEV1 < 1$ l.

18. Arteriële zuurstofverzadiging in rust $< 95\%$ bij inademen van kamerlucht, $< 93\%$ bij verblijf op grote hoogte.

19. De deelnemer heeft momenteel dialyse nodig; of een geschatte GFR < 25 ml/min/1,73 m²

volgens de CKD-EPI-vergelijking.

20. Systolische bloeddruk > 170 mmHg bij de screening.

21. Sterk verminderde leverfunctie, gedefinieerd als 3x de bovenlimiet van de normale waarden voor transaminases, totale bilirubine of alkalische fosfatase.

22. Het ondergaan van een ingrijpende immunosuppressieve behandeling of systemische steroïdenbehandeling.

23. Levensverwachting van minder dan 12 maanden vanwege bekende niet-cardiovasculaire oorzaken.

24. Bekende overgevoeligheid voor nikkel of titanium.

25. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

26. Ernstige obstructieve slaapapneu die niet met CPAP of andere methoden behandeld wordt.

27. BMI > 45 ; een BMI van 40-45 is ook uitgesloten, tenzij toegang tot een bloedvat naar mening van de onderzoeker op veilige wijze kan plaatsvinden.

28. Ernstige depressie en/of angst.

29. De deelnemer neemt momenteel deel aan een onderzoek naar een experimenteel geneesmiddel of hulpmiddel dat de uitvoering of resultaten van dit onderzoek zou verstoren. NB: Onderzoeken die langdurige nazorg vereisen voor producten die destijds experimenteel waren, maar sindsdien in de handel verkrijgbaar zijn, worden niet als experimenteel beschouwd.

30. De deelnemer is naar mening van de onderzoeker geen geschikte kandidaat voor het onderzoek

31. Er worden geen patiënten ingesloten in deze studie die geen toestemming kunnen geven

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	23-09-2024
Aantal proefpersonen:	35
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Corvia Atrial Shunt Systeem / InterAtrial Shunt Device (IASD®) System II
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	

Datum: 01-10-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	NCT05425459
CCMO	NL82526.042.22