

Effectiviteit van het EMPOWER* modulaire stimulatiesysteem en de EMBLEM* subcutane ICD voor de communicatie van antitachycardie-stimulatie

Gepubliceerd: 25-05-2021 Laatste bijgewerkt: 19-08-2024

Aantonen van de veiligheid, prestaties en effectiviteit van het EMPOWER* modulaire pacingsysteem (MPS), evenals het EMPOWER- en EMBLEM* subcutane ICD-gecoördineerde systeem. Daarnaast kunnen de gegevens uit dit onderzoek worden gebruikt ter...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54281

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MODULAR ATP

Aandoening

- Hartritmestoornissen
- Hart therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

ventriculaire aritmie; onregelmatig hartritme

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Boston Scientific

Overige ondersteuning: Boston Scientific

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Antibradycardie-pacing, Antitachycardie-pacing, Defibrillatie, Subcutane ICD

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheidseindpunt 1: Percentage zonder ernstige aan het EMPOWER MPS systeem en aan de procedure gerelateerde complicaties vanaf implantatie tot 6 maanden na implantatie.

Primair effectiviteits-eindpunt:

1. Succesvolle communicatie tussen de S-ICD en EMPOWER PG tijdens het bezoek na 6 maanden
2. Deel van de proefpersonen met een adequate pacing-capturedrempel (pacing capture threshold, PCT) (gedefinieerd als $\leq 2 \text{ V@0,4 ms}$) tijdens het bezoek na 6 maanden

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheidseindpunt 2: Percentage zonder ernstige aan het EMPOWER MPS systeem en aan de procedure gerelateerde complicaties vanaf implantatie tot 12 maanden na implantatie.

Veiligheidseindpunt 3: Overleving (door alle oorzaken) tot 2 jaar na implantatie

Secundair effectiviteits-eindpunt: Gemiddelde helling van metabole-chronotrope relatie (MCR) op basis van het Kay-Wilkoff-model tijdens het bezoek na 3 maanden

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks de technologische ontwikkelingen op het gebied van stimulatie en defibrillatie is de overgrote meerderheid van acute en chronische complicaties gerelateerd aan incisionele toegang voor holtes voor apparaten die zijn verbonden met de transveneuze leads. Wereldwijd worden meer dan 600.000 patiënten met een implantaat jaarlijks geconfronteerd met complicaties als gevolg van de pulsgenerator (bijv. hematoom, huiderosie, holte-infecties) of plaatsing van transveneuze leads (bijv. pneumothorax, cardiale perforatie, losgeraakte lead).

Dankzij de verbeteringen in elektronische circuits en batterijtechnologie kunnen fabrikanten pacemakers ontwikkelen die volledig geïmplanteed kunnen worden in het rechterventrikel van het hart van de patiënt, en waarbij de duurzaamheid en levensduur van de batterij wordt behouden met communicatie naar een volledig extravasculair (subcutaan) defibrillatiesysteem.

Het EMPOWER* modulaire stimulatiesysteem (EMPOWER MPS, bestaande uit de EMPOWER-pacemaker en plaatsingskatheter) en EMPOWER MPS-accessoires die worden gebruikt voor het plaatsen en verwijderen van de EMPOWER-pacemaker, zijn gebaseerd op de tientallen jaren ervaring van Boston Scientific (BSC) met het ontwerpen en produceren van conventionele transveneuze pacemakers, evenals nieuwe belangrijke technologieën op het gebied van hartritmebeheer, zoals de miniaturisatie van circuits, kathetertechnologie en nieuwe materialen (bijv. innovatieve legeringen). De EMPOWER-pacemaker wordt direct in het rechterventrikel geplaatst met behulp van een nieuw ontworpen stuurbaar, atraumatisch plaatsingskathetersysteem dat via de femorale ader het vaatstelsel binnengaat. Leadloze cardiale therapie neemt de noodzaak weg van een transveneuze stimulatielead, evenals van de subcutane holte die vereist is voor een conventionele pulsgenerator. Hierdoor wordt een groter aantal complicaties van transveneuze pacemakersystemen voorkomen.

De potentiële gevaren en risico's van het EMPOWER-systeem tijdens de volledige productlevenscyclus zijn geïdentificeerd door middel van een risicobeoordeling. Deze risico's werden vervolgens vergeleken met die van bestaande transveneuze éénkamerpacemakers. Tijdens de beoordeling en vergelijking werden vele overeenkomsten gevonden tussen conventionele transveneuze éénkamerpacemakers en de EMPOWER-pacemaker. De EMPOWER-pacemaker vermindert echter verschillende risico's die verband houden met transveneuze

pacemakers, of neemt deze volledig weg, voornamelijk vanwege het ontbreken van een holte voor het apparaat en/of het gebruik van een transveneuze lead. Hoewel er beperkte nieuwe risico's verbonden zijn aan het gebruik van het EMPOWER-systeem, valideren de resultaten van de preklinische onderzoeken dat de voordelen van het EMPOWER-systeem waarschijnlijk opwegen tegen de mogelijke risico's. Daarom wordt de pacemaker als veilig beschouwd en kan de EMPOWER-pacemaker bij proefpersonen worden geïmplanteerd.

Het subcutane implanteerbare cardioverter defibrillatorsysteem (S-ICD-systeem) is ontwikkeld om complicaties die worden geassocieerd met traditionele transveneuze implanteerbare cardioverter defibrillator-leads (TV-ICD-leads) aan te pakken. Bij het transveneuze systeem moeten leads permanent in de veneuze bloedsomloop en de hartkamers blijven. Dit vergroot de kans op het falen van bepaalde typen leads, zoals een breuk in de geleider, een breuk van de isolatie en het losraken van het systeem, waardoor de werking van het systeem kan worden verstoord. Als er een systemische infectie optreedt, is dit meestal een ernstige complicatie die extractie van de lead vereist, wat risico's met zich meebrengt. Tijdens analyses van meerdere grote databases voor claims van patiënten zijn complicaties met transveneuze apparaten en leads geëvalueerd. Wanneer er specifiek naar TV-ICD-leads wordt gekeken, kan worden opgemerkt dat het percentage mechanische complicaties 3 jaar na de implantatie 5% is en blijft stijgen tot 23,9% voor patiënten die 10 jaar zijn gevolgd. Deze complicaties hebben daarom aanzienlijke implicaties voor de resultaten van patiënten en de kosten voor het gezondheidszorgsysteem. Volgens een analyse van Amerikaanse claimgegevens hebben deze complicaties na 3 jaar gevolgen voor 1 op de 6 patiënten, wat aanzienlijke gevolgen heeft voor de resultaten van patiënten en de kosten van het gezondheidszorgsysteem.

Voor het S-ICD-systeem is geen lead vereist voor het plaatsen in het endocardium of op het epicardium van het hart, wat kan leiden tot vermindering van:

- Implantatieregelateerde risico's met betrekking tot centraal-veneuze toegang of de positionering en fixatie van de endocardiale lead.
- Blootstelling van de lead aan belastingen die worden opgewekt door herhaalde cardiale pulsaties
- Ernstige infecties met een rechtstreekse geleidingsbaan richting de bloedbaan en het endocardium
- Complicaties in verband met de extractie van leads

Omdat het S-ICD-systeem geen transveneuze lead in het hart heeft, kan het systeem geen bradycardie- of anti-tachycardiestimulatie (ATP) bieden. Deze beperking beperkt de met ICD geïndiceerde patiëntenpopulatie die baat kan hebben bij het S-ICD-systeem. De goedgekeurde indicatie voor het S-ICD-systeem weerspiegelt deze beperking door S-ICD-kandidaten specifiek te identificeren als ICD-geïndiceerde patiënten die niet lijden aan symptomatische bradycardie, voortdurende ventriculaire tachycardie of spontane, frequent optredende ventriculaire tachycardie die betrouwbaar wordt aangepakt met behulp van anti-tachycardiestimulatie.

Deze beperkingen beperken de patiënten die een S-ICD krijgen op basis van hun initiële indicatie en de klinische waarschijnlijkheid dat de behandelingen die

niet door dit systeem worden geleverd in de toekomst nodig zullen zijn. Sommige S-ICD-kandidaten hebben of ontwikkelen uiteindelijk echter symptomatische bradycardie of ventriculaire tachycardieën die kunnen worden beëindigd met ATP. Gepubliceerde rapporten geven aan dat een pacemaker samen met het S-ICD-systeem kan worden geïmplantéerd bij S-ICD-patiënten die bradycardie ontwikkelen, zonder de S-ICD-functie nadelig te beïnvloeden. Anders dan bij deze S-ICD-patiënten hebben patiënten die ATP nodig hebben op dit moment geen extra apparaattoptie, omdat de geïmplantéerde pacemaker en de S-ICD als afzonderlijke systemen werken en niet met elkaar communiceren. De opties voor patiënten die voortdurende of regelmatig terugkerende ventriculaire tachycardie (VT) ontwikkelen, omvatten VT-ablatie of vervanging van de S-ICD door een TV-ICD. Het MODULAR ATP klinische onderzoek beoordeelt een andere optie voor patiënten die baat kunnen hebben bij ATP: het mCRM modulaire therapiesysteem dat zich in de onderzoeksfase bevindt. Het mCRM modulaire therapiesysteem combineert een S-ICD-systeem met een speciaal ontworpen leadloze pacemaker (EMPOWER PG) die communicatiesignalen van het S-ICD-systeem kan ontvangen om ATP te leveren voorafgaand aan (of als alternatief voor) een S-ICD-shock. De beoogde indicatie voor het mCRM modulaire therapiesysteem zal zijn om defibrillatietherapie en anti-tachycardiestimulatietherapie (ATP-therapie) te bieden bij de behandeling van levensbedreigende ventriculaire tachyritmieën. De EMPOWER PG kan ook worden geprogrammeerd om, wanneer nodig, back-upstimulatie te bieden bij bradycardie. Ten behoeve van het MODULAR ATP klinisch onderzoek worden de apparaten in het mCRM modulaire therapiesysteem (het S-ICD-systeem en de EMPOWER PG) het mCRM gecoördineerde systeem genoemd. Boston Scientific heeft uitgebreide tests uitgevoerd om vast te stellen of het EMPOWER MPS-systeem en de coördinatie van het EMBLEM S-ICD-systeem en de EMPOWER MPS-systeemelementen van het mCRM-systeem veilig en effectief functioneren volgens de bedoeling van het ontwerp. Boston Scientific heeft veiligheidsrisicomanagement, niet-klinische bench tests en dierp

Doel van het onderzoek

Aantonen van de veiligheid, prestaties en effectiviteit van het EMPOWER* modulaire pacingsysteem (MPS), evenals het EMPOWER- en EMBLEM* subcutane ICD-gecoördineerde systeem. Daarnaast kunnen de gegevens uit dit onderzoek worden gebruikt ter onderbouwing van goedkeuringsvereisten vóór en na het op de markt brengen van de EMPOWER MPS.

Onderzoeksopzet

Een prospectief, niet-gerandomiseerd, multi-center, eenarmig, wereldwijd onderzoek met prestatiedoelstellingen om de veiligheid, prestaties en effectiviteit van het EMPOWER-systeem en het mCRM modulair therapiesysteem aan te tonen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten die nog geen compatibele S-ICD PG, model A209 of A219 hebben, ondergaan twee implantatieprocedures: één voor de EMPOWER PG en één voor het S-ICD-systeem. Voor deze proefpersonen wordt het aanbevolen om eerst de EMPOWER PG en daarna het S-ICD-systeem te implanteren. De implantatieprocedures kunnen op dezelfde dag plaatsvinden, maar dit is niet vereist. Het wordt echter ten zeerste aangeraden beide implantatieprocedures binnen 30 dagen na ondertekening van de proefpersooninformatie te voltooien.

Inschatting van belasting en risico

Risico-batenverhouding:

De implantatie van een S-ICD is een succesvolle/effectieve behandeling gebleken voor het verminderen van plotselinge hartdood, zonder de complicaties die gepaard gaan met de aanwezigheid van leads in het vaatstelsel en het hart. Als zodanig kan dit de enige optie zijn voor patiënten met een hoog risico op plotselinge hartdood en met een moeilijke of afwezige veneuze toegang of een complexe aangeboren hartaandoening. Voor patiënten die risico lopen op plotselinge hartdood, geen stimulatie of cardiale resynchronisatietherapie vereisen en een hoog risico op infectie lopen of onvoldoende vasculaire toegang hebben, is implantatie van een S-ICD een aanbeveling van klasse I of klasse IIb, respectievelijk gebaseerd op de AHA/ACC/HRS-richtlijnen uit 2017 en de ESC-richtlijnen uit 2015. Daarnaast doen de huidige richtlijnen vermoeden dat de voordelen van het systeem in vergelijking met TV-ICD's implantatie van het S-ICD profijt kan bieden aan de brede populatie patiënten die risico op plotselinge hartstilstand lopen als zij geen indicatie hebben voor stimulatie of cardiale resynchronisatietherapie (aanbeveling van klasse I in de AHA/ACC/HRS-richtlijnen uit 2017, aanbeveling van klasse IIa in de ESC-richtlijnen uit 2015). Volgens de gepubliceerde gegevens van de resultaten gedurende 2 jaren van een gepoolde analyse van het S-ICD IDE-onderzoek en de EFFORTLESS-registratie, beëindigde de S-ICD spontane ventriculaire tachyarritmie bij 90,1% van de complicaties met de eerste shock en bij 98,2% van de complicaties binnen de 5 beschikbare shocks. Gegevens van het UNTOUCHED-onderzoek laten zien dat het conversiepercentage voor de eerste shock 92,2% en het conversiepercentage voor de laatste shock 98,4% is. De toevoeging van de EMPOWER PG, die kan communiceren met de S-ICD (het gecoördineerde systeem), levert de mogelijkheid op om ATP af te geven, waardoor het aantal onnodige shocks kan worden beperkt en de levenskwaliteit van de patiënt en de levensduur van het apparaat kunnen worden verbeterd. De incrementele voordelen van het leveren van ATP dankzij de communicatie tussen de S-ICD en de EMPOWER PG zullen naar verwachting groter zijn dan de risico's met betrekking tot het implanteren van beide systemen. Het voordeel zou om de hierboven beschreven redenen aanzienlijk groter kunnen zijn voor patiënten die niet in aanmerking komen voor een TV-ICD.

Verwachte voordelen

De verwachte voordelen van het gecoördineerde systeem omvatten de mogelijke vermindering van shocks voor monomorfe ventriculaire tachycardiën die veilig kunnen worden beëindigd met ATP. Dit kan ook een positief effect hebben op het

totale aantal shocks dat een bepaalde patiënt ontvangt tijdens de levensduur van het apparaat en op de daarmee verbonden morbiditeit. Net als bij de traditionele transveneuze ICD biedt het gecoördineerde systeem ATP en shocktherapie, terwijl de blootstelling aan de risico's die vaak met intravasculaire leadimplantatie worden geassocieerd, op lange termijn wordt beperkt. Dit is met name belangrijk voor patiënten met een moeilijke vasculaire toegang of een hoog risico op infectie die mogelijk niet in aanmerking komen voor transveneuze ICD en bij wie aritmieën met succes kunnen worden geconverteerd door ATP.

Een extra verwacht voordeel van het gecoördineerde systeem is de mogelijkheid om een leadloze pacemaker te implanteren bij een patiënt met een bestaand S-ICD-systeem die een nieuwe indicatie heeft ontwikkeld voor éénkamerstimulatie in het rechter ventrikel. Het alternatief voor deze mogelijkheid is de explantatie of deactivering van het S-ICD-systeem en de implantatie van een traditioneel transveneus ICD-systeem, waarbij de patiënten worden blootgesteld aan de risico's die vaak worden geassocieerd met intravasculaire leadimplantatie op lange termijn.

Contactpersonen

Publiek

Boston Scientific

Lambroekstraat (Green Square) 5D
Diegem 1831
BE

Wetenschappelijk

Boston Scientific

Lambroekstraat (Green Square) 5D
Diegem 1831
BE

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)

- Patiënt die voldoet aan de richtlijn voor ICD-indicaties klasse I, IIa of IIb, of met een bestaande TV-ICD of S-ICD
- Patiënt met een risico op MVT op basis van ten minste ÉÉN van de volgende factoren:
 - o Voorgeschiedenis van niet-aanhoudende MVT met LVEF $\leq$ 50%
 - o Voorgeschiedenis van aanhoudende VT/VF (secundaire preventie) met LVEF $\leq$ 50% of significant hartlitteken
 - o Voorgeschiedenis van syncope met aritmische oorsprong
 - o Voorgeschiedenis van ischemische cardiomyopathie met LVEF $\leq$ 35%
 - o Voorgeschiedenis van niet-ischemische cardiomyopathie met LVEF $\leq$ 35% en significant litteken
- De patiënt is bereid en in staat om geïnformeerde toestemming te geven (zonder gebruik van een wettelijk bevoegde vertegenwoordiger voor documentatie van geïnformeerde toestemming) en om deel te nemen aan alle tests met betrekking tot dit onderzoek op een goedgekeurde onderzoekscentrum en met de intervallen die door dit protocol worden gedefinieerd
- De patiënt is 18 jaar of ouder, of heeft een leeftijd waarop hij/zij wettelijk oud genoeg is om een toestemmingsverklaring te verstrekken, op basis van plaatselijke en nationale wetgeving.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënt met een aanhoudende complicatie als gevolg van een infectie aan het cardiale implanteerbare elektronische hulpmiddel (CIED) of explantatie van het CIED
- Transveneuze lead resten in het hart van een eerder geïmplantéerd CIED (opmerking: transveneuze leadresten buiten het hart (bijv. in de SVC) zijn toegestaan)

- Patiënt met een bekende LA-trombus
- Patiënt met een ventriculaire aritmie als gevolg van een omkeerbare oorzaak
- Patiënt met een indicatie voor implantatie van een tweekamer-pacemaker of cardiale resynchronisatietherapie (CRT)
- Patiënt met een ander geïmplantéerd medisch hulpmiddel dat de implantatie van de leadloze pacemaker kan storen, zoals een geïmplantéerd inferieure vena cava-filter of mechanische tricuspidalishartklep
- De patiënt vereist frequentie adapterende stimulatetherapie
- De patiënt is geheel pacemakerafhankelijk (gedefinieerd als escaperitme ≤ 30 spm)
- Patiënt met acuut coronair syndroom (d.w.z. acuut myocardinfarct, instabiele angina) binnen 40 dagen
- Femorale ader niet toegankelijk met een inbrenghuls van 21 French of met een grotere binnendiameter vanwege een bekende anatomische toestand, recente operatie en/of andere relevante aandoening
- Patiënt met een actief geïmplantéerd elektronisch medisch hulpmiddel dat bedoeld is voor chronisch gebruik naast het onderzoekssysteem, zoals een LVAD (left ventricular assist device). N.B.: een tijdelijke stimulatiedraad is toegestaan.
- Patiënt met bekende of vermoede gevoeligheid voor dexamethasonacetaat (DXA)
- Patiënt met een bekende cardiovasculaire anatomie die implantatie in het rechterventrikel onmogelijk maakt
- Patiënt met een bekende allergie voor een van de systeemonderdelen
- Patiënt met een bekende of vermoede intolerantie voor conversietests van de S-ICD, naar het oordeel van de arts
- Het is niet waarschijnlijk dat de patiënt een betekenisvolle overleving heeft van ten minste 12 maanden (gedocumenteerd of naar het oordeel van de onderzoeker)
- Patiënt is ingeschreven voor een ander, gelijktijdig uitgevoerd onderzoek. Inschrijving voor andere onderzoeken, zoals observatieonderzoeken/-registers, moet vooraf door BSC schriftelijk worden goedgekeurd. Lokale verplichte overheidsregistraties worden zonder goedkeuring van BSC geaccepteerd voor mede-inschrijving
- Patiënt is een vrouw in de vruchtbare leeftijd die zwanger is of van plan is zwanger te worden op het moment van inschrijving voor het onderzoek (beoordelingsmethode naar het oordeel van de onderzoeker)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	02-12-2021
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	(EMBLEM/EMBLEM MRI) S-ICD-pulsgenerator + subcutane S-ICD-elektrode (beide met CE markering); EMPOWE
Registratie:	Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2024
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	NCT04798768
CCMO	NL77017.100.21