

Studie naar de veiligheid en werkzaamheid van de REVA FANTOM sirolimus eluerende biologisch afbreekbare coronaire scaffold

Gepubliceerd: 10-04-2015 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Studie naar de veiligheid van een nieuw scaffoldplatform in natieve kransslagaders met een vervormbare expansietechnologie en een scaffold van verstevigd materiaal van een polycarbonaat copolymeer van tyrosine analogen. Dit wordt bereikt door de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55419

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FANTOM II studie

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

Onvoldoende doorbloeding, weefsel van de hartspier

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: REVA Medical, Inc.

Overige ondersteuning: REVA Medical;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Coronaire hartziekte, Medicinale stent, Veiligheid, Werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Major adverse cardiac events (MACE) en laat lumenverlies na 6 maanden

Secundaire uitkomstmaten

1) Alle patiënten uit Cohort A:

- Afgeleide QCA-parameters van 6 -0/+1 maanden (bijv. laat verlies, restenoseratio, %DS en MLD)
- IVUS- en OCT-beeldvorming bij een subgroep patiënten op 6 -0/+ 1 maanden

2) Maximaal 25 patiënten uit Cohort A

- Afgeleide QCA-parameters van 24 -0/+1 maanden (bijv. laat verlies, restenoseratio, %DS en MLD)
- IVUS- en OCT-beeldvorming bij een subgroep patiënten op 24 -0/+ 1 maanden
- Dual source CT scan

3) Alle patiënten uit Cohort B:

- Afgeleide QCA-parameters van 9 -0/+1 maanden (bijv. laat verlies, restenoseratio, %DS en MLD)
- IVUS- en OCT-beeldvorming bij een subgroep patiënten op 9 -0/+ 1 maanden

4) Maximaal 25 patiënten uit Cohort B

- Afgeleide QCA-parameters van 48 -0/+1 maanden (bijv. laat verlies,

restenoseratio, %DS en MLD)

- IVUS- en OCT-beeldvorming bij een subgroep patiënten op 48 -0/+ 1 maanden
- Dual source CT scan

5) Alle patiënten

- MACE gedurende 60 maanden
- TLR, TVR en TVF in de 60 maanden na de procedure
- Succes van de procedure - percentage patiënten met angiografisch succes (uiteindelijke stenosediameter <50% zonder MACE-optreden)
- Technisch succes - succesvolle plaatsing en uitvouwen van een Fantom scaffold

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Kransslagaders die bloed aan de hartspier leveren, zijn bijzonder gevoelig voor de vorming van plaque. Door plaque-afzettingen kan de bloedstroom geremd worden of geblokkeerd raken. Het proces van adervernauwing wordt atherosclerose of coronaire hartziekte genoemd. Als de kransslagaders te nauw worden, kan het hartspierweefsel een tekort aan zuurstof of voedingsstoffen opbouwen, vooral tijdens inspanning als het myocardiaal zuurstofverbruik toeneemt. Hierdoor kan pijn (angina) ontstaan. Wanneer de vernauwing van de bloedvaten ernstiger wordt, kan dit leiden tot afsterven van myocardiale spiercellen stroomafwaarts van de occlusie als gevolg van zuurstofgebrek. De plotselinge dood van deze myocardiale cellen kan leiden tot een levensbedreigende hartaanval (myocardinfarct).

Kransslagaderaandoeningen zijn verantwoordelijk voor de grootste mortaliteit van alle hartaandoeningen. Gezien de ernstige morbiditeit en mortaliteit waarmee kransslagaderaandoeningen gepaard gaan, is elke inspanning om deze patiënten een productief, pijnvrij bestaan te geven, ontegenzeggelijk de moeite waard en waardevol voor het individu en de maatschappij.

Coronaire ballonangioplastiek is een minimaal invasieve methode om geblokkeerde kransslagaders te openen. De meer formele naam van deze procedure is

PTCA (percutane transluminale coronaire angioplastiek). Ondanks het feit dat angioplastiek aanvankelijk succesvol is bij het herstellen van de bloedstroom, treedt er in ongeveer 40% van de gevallen binnen zes maanden een restenose of hervernaauwing van het behandelde bloedvat op.

Om dit probleem aan te pakken is er een hulpmiddel in de vorm van een coronaire stent ontwikkeld waarmee de klinische resultaten na een PTCA verbeterd konden worden. De toepassing van stents in het begin van de jaren negentig was een enorme doorbraak in de behandeling van restenose. Een stent is een flexibel metalen buisje van gaas, dat meestal van een rvs-legering wordt gemaakt. Coronaire stents worden meestal op een ballon geplaatst en tijdens de implantatie tot de gewenste diameter uitgevouwen. Dankzij de implantatie van stents bleek het aantal gevallen van restenose met ongeveer 20% tot 30% te dalen.

Momenteel wordt er in bijna 90% van alle interventionele procedures wereldwijd een stent geplaatst.

De volgende grote stap in de ontwikkeling kwam in de vorm van een apparaat voor medicijnafgifte, beter bekend als de drug eluting stents (DES). Deze metalen stents hebben meestal een combinatie van een dunne polymeerlaag en een geneesmiddel dat na het plaatsen van de stent de weefselgroei tijdens de wondgenezing afremt. De laatste klinische onderzoeken naar DES lieten een restenoseratio van minder dan 10% zien.

Ondanks deze aanzienlijke vooruitgang heeft het gebruik van drug eluting stents op metaalbasis die permanent in de wand van de kransslagader blijven zitten toch nog een aantal mogelijke nadelen. Deze nadelen bestaan onder andere uit:

- * neiging tot late stenttrombose
- * verhindering van de latere adaptieve of expansieve remodelering van de bloedvaten
- * belemmering van normale vaatbeweging en buigzaamheid
- * bemoeilijking en soms zelfs verhindering van operatieve revascularisatie
- * verstoring van de beeldvorming bij een meerlagig CT

Omdat algemene kransslagaderoperaties steeds meer bij de behandeling van diffusere aandoeningen worden toegepast, worden er steeds vaker meerdere stents in één bloedvat gebruikt. Het gebruik van meerdere stents in een bloedvat leidt vaak tot een bloedvat dat als het ware geplaveid is met stents. Wanneer vaten geplaveid zijn met stents kan dit leiden tot problemen voor eventuele toekomstige bypassoperaties en kunnen deze operaties in sommige gevallen zelfs onmogelijk zijn.

Om de resultaten in de interventiecardiologie steeds verder te verbeteren proberen onderzoekers nieuwe methoden te vinden die de bovenstaande nadelen oplossen terwijl de voordelen van de huidige metalen stents en DES behouden

blijven. Een van deze pogingen bestaat uit het stenten van kransslagaders met volledig biologisch afbreekbare scaffolds die na het dotteren als *tijdelijke* stents het bloedvat ondersteunen tijdens de eerste kritieke maanden van genezing en remodellering. Een dergelijke aanpak biedt de voordelen van metalen stents, namelijk het voorkomen dat de aderen direct terugveren of plotseling afgesloten raken, maar voorkomt de late negatieve gevolgen van pathologische remodellering van het bloedvat met een mogelijke late restenose tot gevolg, aangezien de biologisch afbreekbare stent niet permanent blijft zitten. Als de biologisch afbreekbare stent daarnaast ook nog geneesmiddelen zou kunnen afgeven, zou deze het voordeel van de traditionele metalen DES kunnen bieden door de neointimale hyperplasie af te remmen. Eerdere pogingen hebben aangetoond dat:

- * Het gebruik van oplosbare scaffolds van polymeer haalbaar is, deze zijn met succes bij menselijke patiënten geplaatst.
- * In de meeste gevallen werd de scaffold uitgevouwen met een commercieel niet-rendabele, verwarmde ballonkatheter om de polymeer scaffold uit te vouwen zonder het biologisch afbreekbare materiaal te belasten.
- * Kant-en-klare polymeren zouden wel eens niet voldoende kunnen zijn om aan de ontwerpeisen van een coronaire scaffold te voldoen. Voor optimale coronaire scaffolds op polymeerbasis zijn misschien wel een scaffoldsysteem en polymeren nodig die speciaal ontwikkeld zijn voor vasculaire stenttoepassingen.
- * Nieuwe oplossingen moeten ook het gebrek aan zichtbaarheid bij röntgen met de oudere materialen aanpakken, iets wat een klinisch standaardvoorschrift is voor een accurate stentplaatsing.

Van het begin af aan heeft REVA Medical voor een unieke aanpak gekozen door zowel een nieuw materiaal als een nieuw ontwerp te integreren bij de ontwikkeling van de REVA sirolimus eluerende biologisch afbreekbare coronaire scaffold die wel de voordelen van de metalen stent biedt maar niet permanent blijft zitten. De gewenste resultaten waren onder andere een goede stevigheid, zowel op het moment van de plaatsing als tijdens de initiële periode van drie maanden van bloedvatremodellering, betere scaffoldexpansie dan de traditionele (en verwachte) expansiebreedte van metalen stents en zichtbaarheid van het apparaat op röntgenfoto's.

Moderne polymeren hebben als groot nadeel dat ze doordringbaar zijn voor röntgenstralen. Het feit dat dit polymeer beter zichtbaar is voor röntgen was een belangrijke stap voorwaarts in de ontwikkeling. Door jodium in de polymeerketen op te nemen kan de stent zichtbaar gemaakt worden tijdens de angiografische technieken die op dit moment door artsen worden gebruikt.

De REVA Scaffold is ontworpen met twee unieke expansiesystemen. Het eerste systeem bestaat uit een schuif- en vergrendelmechanisme voor expansie. In tegenstelling tot traditionele vervormbare metalen stentsystemen kan het schuif- en vergrendelsysteem worden uitgevouwen door het open te schuiven en de scaffold op zijn plaats te vergrendelen. Met dit nieuwe scaffoldsysteem is het

niet meer nodig het apparaat tijdens het uitvouwen erg te vervormen. Onlangs is er ook nog een REVA Scaffold ontwikkeld met een meer traditionele vervormbare expansieconfiguratie.

In de FANTOM II-studie wordt een scaffold met een traditionele stentexpansiemethode van de REVA FANTOM Scaffold in een gelijksoortige klinische opzet onderzocht.

Doel van het onderzoek

Studie naar de veiligheid van een nieuw scaffoldplatform in natieve kransslagaders met een vervormbare expansietechnologie en een scaffold van verstevigd materiaal van een polycarbonaat copolymeer van tyrosine analogen. Dit wordt bereikt door de implantatie en evaluatie van de REVA FANTOM sirolimus eluerende biologisch afbreekbare coronaire scaffold van Poly (I2DAT-co-LA).

Onderzoeksopzet

Prospectieve multicentrische studie naar de veiligheid en werkzaamheid

Onderzoeksproduct en/of interventie

Implantatie van de REVA FANTOM sirolimus eluerende biologisch afbreekbare coronaire scaffold

Inschatting van belasting en risico

Risico's: mogelijke bijwerkingen van de studie procedure (zie ook vraag E9).

Last: de geplande bezoeken aan de studie arts (zie ook vragen E3 en E3a).

Contactpersonen

Publiek

REVA Medical, Inc.

Copley Drive 5751
San Diego, CA 92111
US

Wetenschappelijk

REVA Medical, Inc.

Copley Drive 5751
San Diego, CA 92111
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)

- * De patiënt is * 18 jaar oud.
- * De proefpersoon moet aangetoonde myocardiale ischemie hebben (bijv. stabiele, instabiele angina, post-infarct angina of stille ischemie) en in aanmerking komen voor electieve PCI. Proefpersonen met een stabiele angina of stille ischemie en een stenose met een diameter van <70% moeten objectieve tekenen van ischemie hebben die op een van de volgende manieren zijn vastgesteld: echocardiografie, nucleaire scans, ambulante ecg of inspannings-ecg. Als er geen niet-invasief ischemisch onderzoek is uitgevoerd, moet er een FFR-meting zijn uitgevoerd die wijst op ischemie.
- * De patiënt is een geschikte kandidaat voor PTCA, stenting en nood-CABG.
- * De patiënt is in staat en bereid de voorgeschreven follow-uponderzoeken op te volgen.
- * Er is voorafgaand aan de procedure schriftelijke toestemming van de patiënt verkregen.
- * Elke laesie moet (voorafgaand aan de predilatatie) aan de volgende baselinecriteria voldoen:
 - De novo laesie in een native coronaire arterie.
 - Visueel geschatte stenosegraad tussen de * 50% en <100%.
 - Visueel geschatte RVD tussen * 2,5 mm en * 3,5 mm.

- Visueel geschatte laesielengte van * 20 mm.
- Per visuele schatting een TIMI-stroom * 2 als uitgangswaarde.
- * Tijdens de predilatatie is de predilatatieballon gelijkmatig uitgezet tot de volledig beoogde diameter.
- * Direct na de predilatatieprocedure heeft de patiënt geen pijn op de borst of veranderingen in de ecg die langer dan 10 minuten aanhouden.
- * Elke laesie moet na predilatatie aan alle volgende criteria voldoen:
 - Een visueel geschatte stenosegraad van * 40%.
 - Doelvat heeft een referentie-diameter van * 2,5 mm en * 3,5 mm volgens QCA, IVUS of OCT
 - Een visueel geschatte laesielengte van * 20 mm.
 - Na de predilatatie per visuele schatting een TIMI-stroom van * 3.
 - Geen * type-C-dissecties.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * De patiënt is bekend met allergie, intolerantie of contra-indicaties voor aspirine, zowel heparine als bivalirudine, clopidogrel en/of contrastmiddelen, en kan niet goed gepremediceerd worden
 - * De patiënt heeft binnen 72 uur voorafgaand aan de procedure een acuut myocardiinfarct gehad (AMI: STEMI of NSTEMI) en CK-MB of troponine zijn niet teruggekeerd naar 2 X de bovengrens van de normaalwaarde. Opmerking: Indien CK-MB niet vóór de behandeling wordt gemeten, wordt de patient geacht te hebben voldaan aan deze enrollment criteria, mits de troponine-procedure binnen 2X de bovengrens van de normaalwaarde is en een bloedmonster is afgenomen voorafgaand aan de procedure; de CK-MB analyse moet dan na de procedure worden uitgevoerd.
 - * De patiënt heeft op dit moment last van klinische symptomen die overeenkomen met AMI
 - * De patiënt heeft een ejectiefractie van het linkerventrikel van < 40%
 - * De patiënt heeft binnen 1 jaar van de indexprocedure een extra interventie aan een coronaire laesie in het doelvat gehad of moet deze ondergaan
 - * De patiënt had tijdens de indexprocedure een extra interventie nodig aan een andere coronaire laesie in het epicardiale doelvat (LAD, LCX of RCA) of aftakking van het epicardiale doelvat.
- Opmerking: Gefaseerde procedures voor de behandeling van laesies in andere dan de beoogde epicardiale vaten zijn toegestaan tijdens de indexprocedure of > 30 dagen na de REVA scaffold-implantatie. Als een niet-beoogde laesie tijdens de indexprocedure behandeld moet worden, dan dient deze niet-beoogde laesie als eerste behandeld te worden
- * De patiënt heeft een onbeschermde aandoening aan de linker hoofdkransslagader met * 50% stenose
 - * De patiënt heeft een aanzienlijke (* 50%) onbehandelde stenose proximaal of distaal van de te behandelen laesie
 - * De patiënt heeft een of meerdere scaffolds of stents op minder dan 3 mm

afstand van de randen van de doellaesie

- * Het doelvast is volledig geoccludeerd (TIMI-stroom 0 tot 1)
- * Excessieve proximale tortuositeit, scharniering van het bloedvat op de plaats van de laesie of angulatie van de laesie waardoor het volgens de opererend arts onwaarschijnlijk is dat de REVA biologisch afbreekbare coronaire scaffold of een standaard stent kunnen worden geplaatst en/of uitgevouwen
- * De patiënt neemt op dit moment deel aan een nog niet afgerond geneesmiddelenonderzoek of onderzoek naar een medisch hulpmiddel of heeft nog niet de volledige follow-upperiode doorlopen
- * De patiënt heeft een co-morbiditeit waardoor zijn levensverwachting tot * 24 maanden is afgenomen, of waardoor klinische follow-up wordt bemoeilijkt
- * De patiënt heeft:
 - Een bekende leverfunctiestoornis (leverfunctietests (SGOT, SGPT en ALT) >3 de normaalwaarde);
 - Een bekende nierfunctiestoornis (serum creatinine * 0,140 mmol/L).
 - Een trombocytentelling van <100.000 bloedplaatjes/mm³ trombocytopenie); en/of >700.000 plaatjes/mm³
- * De patiënt had in de 6 voorafgaande maanden een voorgeschiedenis van beroerte (CVA) of TIA
- * De patiënt had in de 6 voorafgaande maanden een actieve maagzweer of een hoge GI-bloeding
- * De patiënt heeft een voorgeschiedenis van hemorragische diathese of coagulopathie of zal bloedtransfusies weigeren
- * De patiënt is zwanger of geeft borstvoeding
- * De doellaesie is ostiaal (ligt binnen 3 mm van de oorsprong van het vat)
- * De doellaesie is matig tot ernstig gecalcificeerd
- * Het doelsegment heeft vertakkingen of een bifurcatie met een diameter > 1,5 mm
- * De doellaesie zit bij een arteriële bypass of een transplantaat in de vena saphena
- * De doellaesie bevindt zich in een eerder gestent gebied
- * De doellaesie bevindt zich een segment dat door middel van een distale bypass van bloed wordt voorzien
- * De doellaesie heeft mogelijke of vastgestelde thrombus
- * De patiënt heeft anticoagulatietherapie nodig of krijgt deze op dit moment (bijv. met warfarine, dabigatran, apixaban, rivaroxaban of ongeacht welk ander middel om ongeacht welke reden)
- * De patiënt staat gepland voor een operatie of weet dat hij deze nodig heeft of er is een andere reden waardoor de behandeling met aspirine en/of clopidogrel binnen een jaar na de FANTOM scaffold-implantatie zal moeten worden stopgezet
- * De patiënt is allergisch voor tyrosine-afgeleid polycarbonaat of sirolimus en de daaraan structureel verwante verbindingen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 17-07-2015

Aantal proefpersonen: 19

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: REVA FANTOM sirolimus eluerende biologisch afbreekbare coronaire scaffold

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-04-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-10-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-10-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum:	17-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	NCT02539966
CCMO	NL51852.018.15