

FlowRegulatie door Opening van het SepTum bij patiënten met HartFalen; een prospectief, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind, wereldwijd multicenteronderzoek

Gepubliceerd: 27-07-2023 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

Het doel van deze studie is om te onderzoeken of een interatriale shuntinrichting superieur is aan een sham-procedure bij het voorkomen van: (1) incidentie van en tijd tot cardiovasculaire mortaliteit gedurende 12-24 maanden; (2) incidentie van en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Falen van de hartfunctie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55919

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FROST-HF

Aandoening

- Falen van de hartfunctie

Synoniemen aandoening

hartfalen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Occlutech US LLC

Overige ondersteuning: industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: flowregulator, Hartfalen, placeboprocedure

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt is een samengesteld eindpunt met de volgende hiërarchische tests:

- Incidentie van en tijd tot cardiovasculaire mortaliteit t/m 12-24 maanden
- Incidentie van en tijd tot harttransplantatie of linkerventrikelhulpmiddel t/m 12-24 maanden
- Totaal percentage (eerste plus herhaling) per patiëntjaar van ziekenhuisopnames voor hartfalen en tijd tot eerste ziekenhuisopname voor hartfalen t/m 12-24 maanden
- Totaal percentage (eerste plus herhaling) per patiëntjaar van behandelingsintensificatievoorval voor hartfalen en tijd tot eerste behandelingsintensificatievoorval voor hartfalen t/m 12-24 maanden
- Verandering in totale samenvattende baseline KCCQ-score na 6 maanden.

De definitieve primaire eindpuntanalyse vindt plaats wanneer de laatste gerandomiseerde proefpersoon de follow-up na 12 maanden bereikt. Gegevens van proefpersonen die eventuele vervolgbezoeken tot en met de 24-maanden follow-up hebben voltooid, worden opgenomen in de primaire eindpuntanalyse.

Secundaire uitkomstmaten

Klinische prestatie, waaronder verandering ten opzichte van baseline in:

- o New York Heart Association (NYHA)-klasse
- o Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)
- o Euro Quality of Life 5 Dimension (EQ-5D)
- o Verandering in 6-Minute Walk Test (6MWT)

- Onderdelen van primair werkzaamheidseindpunt

- o Cardiovasculaire mortaliteit
- o Percentage ziekenhuisopnames voor hartfalen
- o Percentage behandelingsintensificatie voor hartfalen
- o Harttransplantatie of LVAD-plaatsing

- Hulpmiddelprestatie:

- o Hulpmiddel in situ geplaatst zoals beoordeeld door de onderzoeker
- o Duidelijkheid: Bewijs van shunt van links naar rechts door AFR-hulpmiddel zoals beoordeeld door kernlab
- o Implantaatembolisatie en klinisch significante hulpmiddel migratie (d.w.z. Serious Adverse Events (SAE)'s waarschijnlijk gerelateerd aan hulpmiddel t hulpmiddel)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het doel van dit klinische onderzoek is het beoordelen van de veiligheid en werkzaamheid van de Atrial Flow Regulator bij de behandeling van proefpersonen, 18 jaar of ouder, die symptomatisch hartfalen met behouden ejectiefractie (HFpEF) of hartfalen met verminderde ejectiefractie (HFrEF) hebben terwijl ze stabiele guideline directed medical therapy (GDMT) ontvangen zoals omschreven in de richtlijnen voor de behandeling van hartfalen. Dit gebeurt om uitkomsten van hartfalen te verminderen waaronder cardiovasculaire mortaliteit, transplantatie of implantatie van linkerventrikelhulpmiddelen, ziekenhuisopnames voor hartfalen, en om de kwaliteit van leven te verbeteren. Er zijn momenteel geen door de FDA goedgekeurde hulpmiddelen voor hartfalen en de veiligheid van de Atrial Flow Regulator is aangetoond in een pilotonderzoek. Daarom is een groot gerandomiseerd onderzoek voor de Atrial Flow Regulator de passende volgende stap. Er is sterk bewijs ter onderbouwing van de werkzaamheid van een atriale shunt bij patiënten met hartfalen.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om te onderzoeken of een interatriale shuntinrichting superieur is aan een sham-procedure bij het voorkomen van: (1) incidentie van en tijd tot cardiovasculaire mortaliteit gedurende 12-24 maanden; (2) incidentie van en tijd tot harttransplantatie of linkerventrikelhulpmiddel (LVAD) gedurende 12-24 maanden. (3) eerste optreden en herhaling van ziekenhuisopname voor hartfalen en tijd tot eerste ziekenhuisopname voor hartfalen gedurende 12-24 maanden, (4) eerste optreden en herhaling van intensivering van de behandeling voor hartfalen en tijd tot eerste intensivering van de behandeling voor hartfalen tot en met 12-24 maanden en (5) verbetering van de totale score van de Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) na 6 maanden.

Onderzoeksopzet

Het FROST-HF-onderzoek is een gerandomiseerd, dubbelblind, prospectief, wereldwijd multicenteronderzoek waarin de klinische uitkomsten van de Atrial Flow Regulator met de placeboprocedure worden vergeleken. De randomisatie is 1:1:1 en vindt onmiddellijk voorafgaand aan de procedure plaats. Er kunnen maximaal 150 centra in de VS, Canada, Europa en Azië-Pacific (APAC) aan dit onderzoek deelnemen. Er worden ongeveer 588 proefpersonen gerandomiseerd en er worden naar schatting 110 *roll-in* proefpersonen in het onderzoek opgenomen. Minimaal 50% van het totale aantal proefpersonen komt uit Amerikaanse centra. De proefpersonen worden gedurende maximaal 24 maanden gevolgd voor eindpuntanalyse en maximaal 60 maanden voor langetermijnfollow-up. De totale duur van het onderzoek is naar verwachting circa 7 jaar - 2 jaar voor de inschrijving en 5 jaar follow-up.

Onderzoeksproduct en/of interventie

N/A

Inschatting van belasting en risico

Risico's in verband met het hulpmiddel zijn geschat in overeenstemming met ISO 14971: Risicobeheer voor medische hulpmiddelen, voorafgaand aan uitvoering van het FROST-HF-onderzoek. De risicoanalyse omvat een objectieve beoordeling van gepubliceerde en beschikbare ongepubliceerde medische en wetenschappelijke gegevens. De restrisico's, zoals vastgesteld in de risicoanalyse, risico's voor de proefpersoon in verband met de klinische procedure ten opzichte van de verwachte voordelen voor de proefpersonen zijn vastgesteld.

Deze risicoanalyse is gebruikt bij het vaststellen van verwachte ongewenste hulpmiddeleffecten die worden gekenmerkt door aard, incidentie, ernst en uitkomst ervan.

Verwachte ongewenste voorvallen, hulpmiddel- dan wel proceduregerelateerd, die kunnen worden verwacht bij proefpersonen die een atriale shunt met de Atrial Flow Regulator of een andere atriale shunt ondergaan, of bij proefpersonen die worden behandeld met onderzoeksspecifieke medicatie (d.w.z. tegen bloedplaatjes) staan vermeld in Tabel 4.

Contactpersonen

Publiek

Occlutech US LLC

9325 Upland Lane North 315
Maple Grove MN 55369
US

Wetenschappelijk

Occlutech US LLC

9325 Upland Lane North 315
Maple Grove MN 55369
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)

Proefpersonen moeten aan alle inclusiecriteria voldoen: 1) Schriftelijke geïnformeerde toestemming 2) Leeftijd ≥ 18 jaar 3) Aanwezigheid van chronisch symptomatisch HF (NYHA $\geq$ klasse 2) en ten minste een van de volgende situaties: a. Eerdere ziekenhuisopname voor hartfalen binnen 6 maanden voorafgaand aan geïnformeerde toestemming, of b. Verhoogde NT-proBNP binnen 2 maanden voorafgaand aan geïnformeerde toestemming conform de volgende criteria: i. Indien LVEF $\leq 40\%$, dan NT-proBNP > 1200 pg/ml (of BNP > 400) ii. Indien LVEF $> 40\%$ met atriumfibrilleren, dan NT-proBNP > 900 pg/ml (of BNP > 300) iii. Indien LVEF $> 40\%$ zonder atriumfibrilleren, dan NT-proBNP > 300 pg/ml (of BNP > 100) 4) Als bij screening gedocumenteerde LVEF $> 55\%$ is, dan moet de proefpersoon een van het volgende hebben: a. Linkeratriumvergroting (LA-diameter $> 2,3$ cm/m² of LA volume-index > 28 ml/m²), of b. PCWP ≥ 15 mmHg in rust in de voorafgaande 12 maanden, of c. LVEDP ≥ 15 mmHg in rust in de voorafgaande 12 maanden 5) 6MWT-afstand 100-450 meter 6) Behandeld met maximaal verdragen doses klasse I GDMT en klasse I elektrische therapieën (CRT en ICD) volgens de actueel geldende richtlijnen (bijv. AHA of ESC) gedurende ten minste 2 maanden voorafgaand aan geïnformeerde toestemming, en een stabiele dosis diureticum (niet meer dan 100% toename of 50% afname) gedurende ten minste 1 maand voorafgaand aan geïnformeerde toestemming. NB: gebrek aan verzekeringsdekking of betaalbaarheid is een geldige reden om niet met een klasse I middel of hulpmiddel te worden behandeld. Een poging om de maximale dosis GDMT te bereiken die niet wordt verdragen en gevolgd door geslaagde hervatting van de lagere stabiele dosis die gedurende ten minste 2 maanden is gehandhaafd zonder klinische instabiliteit vereist een wachtperiode van 1 maand.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen komen niet in aanmerking voor deelname aan het klinische onderzoek als ze aan een van de volgende exclusiecriteria voldoen: Algemene exclusiecriteria 1) Myocardinfarct en/of revascularisatie met percutane interventie (PCI) of bypass (coronary artery bypass grafting - CABG) binnen 3 maanden voorafgaand aan geïnformeerde toestemming 2) Chirurgisch herstel of vervanging of transkatheterklep (aorta, mitralis of tricuspidalis)-herstel of -vervanging binnen 2 maanden voorafgaand aan geïnformeerde toestemming 3) Plaatsing van geautomatiseerde implanteerbare cardioverterdefibrillator (AICD) binnen 2 maanden voorafgaand aan geïnformeerde toestemming 4) Resynchronisatietherapie gestart binnen 3 maanden 5) Grote operatie binnen 3 maanden voorafgaand aan geïnformeerde toestemming 6) Geschiedenis van beroerte, transient ischemic attack (TIA), diepveneuze trombose (DVT), of pulmonale embolie binnen 6 maanden, of een eerdere beroerte met persisterend neurologisch gebrek, of eerdere intracranie*le bloeding, of bekend intracerebraal aneurysma, AV-misvorming of andere intracranie*le pathologie die het bleedingsrisico verhoogt 7) Ongecontroleerd atriumfibrilleren met hartslag in rust >110 slagen per minuut ondanks medische therapie 8) Gevorderd hartfalen gedefinieerd als ACC/AHA-stadium D hartfalen 9) Huidige of recente ziekenhuisopname voor hartfalen binnen 4 weken 10) Gedocumenteerde geschiedenis van niet-gedilateerde cardiomyopathie (obstructief hypertroof, restrictief, infiltratief) of pericardziekte 11) Klinisch significante hartklepziekte: a. regurgitatiegraad $\geq 3+$ of b. ernstige stenose van mitralis- of tricuspidalkleppen, of c. matige of grotere stenose van de aortakleppen 12) Eerdere diagnose van pulmonale hypertensie met huidige behandeling met een of meer specifieke medicijnen voor pulmonale hypertensie (bijv. endothelinereceptorantagonisten (ERA's), fosfodie*steraseremmers (PDE 5-remmers) of prostacycline-analogen) 13) Ongecontroleerde hypertensie, systolische bloeddruk (SBP) ≥ 160 of diastolische bloeddruk (DBP) ≥ 100 mmHg ondanks medische therapie op het moment van het screeningsbezoek 14) Eerdere interventionele of chirurgische atriumseptumdefect (ASD)- of patent foramen ovale (PFO)-sluiting 15) Ontoereikende vasculaire toegang voor implantatie van shunt, bijv. suboptimale femorale veneuze toegang voor transseptumkatheterisatie of inferieure vena cava (IVC) is niet duidelijk 16) Sepsis of andere infectie(s) waarvoor systemische antibiotica nodig zijn 17) Chronische nierziekte waarvoor momenteel dialyse nodig is 18) Allergie of contra-indicatie voor aspirine, of clopidogrel en prasugrel en ticagrelor, of heparine en bivalirudine 19) Bloedingsstoornissen (international normalized ratio [INR] $>2,0$, bloedplaatjestelling $<100.000 \times 10^9/l$, hemoglobine $<10,0$ g/dl) 20) Onvermogen om met orale anticoagulatie te stoppen 4 dagen voor en 4 dagen na de procedure 21) Bekende, klinisch significante, onbehandelde halsslagaderstenose waarvoor waarschijnlijk interventie nodig is, ter beoordeling van de onderzoeker 22) Momenteel onbehandelde kransslagaderziekte met indicatie voor revascularisatie 23) Contra-indicatie voor transoesofageale echocardiografie (TEE) of intracardiale echo (ICE) 24) Systolische druk rechterventrikel ≥ 70 mmHg bij screening TTE 25) Significante disfunctie rechterventrikel aangetoond door: a. Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) <16 mm of b. Right Ventricular Fractional Area

Change (RVFAC) $\leq 30\%$ 26) Right Atrial Volume Index (RAVI) > 31 ml/m² 27) Left Ventricular End-Diastolic Diameter (LVEDD) $> 8,0$ cm zoals beoordeeld door echocardiografie 28) Angina pectoris klasse 3 of hoger 29) Ernstige COPD waarvoor orale steroïden therapie of zuurstof overdag nodig is 30) Echocardiografisch bewijs van intracardiale massa, trombus of vegetatie 31) Congenitaal hartdefect dat plaatsing van het hulpmiddel in de weg staat, ter beoordeling van de onderzoeker 32) Gebruikt momenteel immunosuppressie of systemische orale steroïden behandeling 33) Andere aandoening die bewegingstolerantie beperkt dan hartfalen (bijv. perifere vaatziekte, orthopedische problemen, angina, overig), ter beoordeling van de onderzoeker 34) Deelname aan een ander klinisch onderzoek dat dit onderzoek in de weg zou kunnen staan, ter beoordeling van de onderzoeker 35) Kwetsbare populaties, waaronder personen met een mentale beperking, personen in verpleeghuizen, armen, daklozen, nomaden, vluchtelingen en personen die blijvend niet in staat zijn geïnformeerde toestemming te geven; kwetsbare populaties kunnen ook leden van een groep met een hiërarchische structuur omvatten, zoals studenten aan de universiteit, ongeschikt ziekenhuis- en laboratoriumpersoneel, medewerkers van de opdrachtgever, militairen en personen die in detentie worden gehouden. 36) Zwanger of borstvoeding of beoogde zwangerschap binnen 12 maanden na implantatie 37) Gebruikt gedurende de eerste 12 maanden geen aanvaardbare anticonceptiemethode 38) Medische, niet-cardiale aandoeningen met een levensverwachting van minder dan 1 jaar 39) Overige klinisch significante comorbiditeiten die de patiënt ongeschikt maken voor onderzoeksdeelname, ter beoordeling van de onderzoeker Intraprocedurele exclusiecriteria: 40) Eerdere interventionele of chirurgische ASD- of PFO-sluiting, actueel atriumseptumdefect, of anatomische anomalie (met inbegrip van > 10 mm atriumseptumdikte of atriumseptumaneurysma) op TEE of ICE die implantatie van het hulpmiddel over de fossa ovalis (FO) van het interatriële septum uitsluit 41) Right Atrial Pressure (RAP) > 12 mmHg met invasieve hemodynamica 42) Met een rechterhartkatheterisatie, die moet worden gedaan binnen 30 dagen voorafgaand aan de implantatie, maar niet later dan intraprocedureel voorafgaand aan randomisatie: a. Pulmonary Artery Systolic Pressure (PASP) ≥ 70 mmHg ongeacht Pulmonary Vascular Resistance (PVR) of b. PASP ≥ 50 tot maximaal < 70 mmHg met PVR ≥ 3 Wood Units, tenzij de PVR kan worden verminderd tot minder dan 3 Wood Units door vasodilatotherapie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	atrium stromingsregelaar
Registratie:	Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2023
Soort:	Eerste indiening
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

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT05136820

NL81851.000.22