

Een gerandomiseerde gecontroleerde studie om de veiligheid en werkzaamheid van de siroliMUs-eLuTing biologisch afbreekbare polymeer ulTrA-dunne stent (SUPRAFLEX™ Cruz) en de everolimus-eLuting biologisch afbreekbare polymeerstent (SYNERGY™) te vergelijken bij patiënten waarbij 3 kransslagaderen vernauwd zijn.

Gepubliceerd: 19-11-2020 Laatste bijgewerkt: 21-12-2024

Primeaire doelstelling: Vergelijking van de SUPRAFLEX Cruz sirolimus-eluting stent (SES) met de SYNERGY everolimus-eluting stent (EES) met betrekking tot Patient-oriented Composite Endpoint (PoCE: composiet van all-cause death, elke beroerte, elke MI...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56460

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Multivessel TALENT

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

kransslagaderverkalking in 3 kransslagaderen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Clinical Science Institute, National University of Ireland, Galway,

Overige ondersteuning: Grant giver SMT Ireland Ltd (Sahajanand Medical Technologies Ireland Ltd), Sahajanand Medical Technologies Pvt. Ltd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: coronair 3-vats lijden, Post-market gerandomiseerde gecontroleerde studie, sirolimus biologisch afbreekbare stent, vergelijking veiligheid en werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt voor dit onderzoek is een non-inferioriteitsvergelijking

van Patient-oriented Composite Endpoint (POCE) van de SUPRAFLEXTM Cruz-cohort

naar het SYNERGYTM-cohort 12 maanden na de procedure. POCE is een samengesteld

klinisch eindpunt van;

- alle doodsoorzaken
- elke beroerte, gemodificeerde Rankin-schaal, (MRS ≥ 1);
- elk myocardinfarct (MI) *
- eventuele (herhaalde) revascularisatie.

* SCAI-consensus voor peri-procedureel MI ≤ 48 uur en vierde universele

definitie (FUD) voor spontane MI > 48 uur na indexprocedure.

Secundaire uitkomstmaten

Het Powered Secondary Endpoint voor deze studie is een

superioriteitsvergelijking (op vatniveau) van de bloedvat georiënteerde samengestelde eindpunten (VOCE): een samenstelling van bloedvat gerelateerde cardiovasculaire dood, bloedvat gerelateerde MI of klinisch en fysiologisch geïndiceerd target vessel revascularisatie (CPI-TVR) 24 maanden na de procedure.

Andere secundaire eindpunten:

1. Samenstelling van PoCE na 24 maanden;
2. Alle afzonderlijke componenten van PoCE en VoCE op alle tijdstippen;
3. TLF / DoCE gedefinieerd als cardiovasculaire dood, TV MI * en klinisch geïndiceerde revascularisatie van de laesie na 12 en 24 maanden;
4. TVF wordt gedefinieerd als cardiovasculaire dood, TV MI * en klinisch geïndiceerde revascularisatie van target vessel na 12 en 24 maanden;
5. Aantal individuele componenten van TLF op 12 en 24 maanden;
6. Definitief/waarschijnlijk stenttrombose aantallen volgens ARC-II-classificatie op alle studie tijdstippen;
7. Succes van hulpmiddel,
8. Succes van procedure. (hulpmiddelsucces + vrij van PoCE bij ontslag).

* SCAI-consensus voor peri-procedureel MI $\leq$ 48 uur en vierde universele definitie (FUD) voor spontane MI $>$ 48 uur na indexprocedure.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Achtergrondinformatie (Stents)

Op de Trans-Catheter Cardiovascular Therapeutics (TCT) -conferentie 2018 werden de resultaten van de TALENT-studie gepresenteerd in een Late Breaking-sessie, en deze resultaten werden ook gepubliceerd in The Lancet in 2019. De TALENT-studie toonde non-inferioriteit aan van de sirolimus-eluting SUPRAFLEXTM-stent met een biologisch afbreekbare polymeer coating en ultradunne struts in vergelijking met een everolimus-eluting XIENCETTM-stent met een durable polymeercoating wat betreft het voorkomen van het device-oriented composite endpoint (hartdood, target-vessel hartinfarct of klinisch geïndiceerde revascularisatie van target lesion) (4,9% in SUPRAFLEXTM-arm versus 5,3% in XIENCETTM-arm, absoluut verschil -0,3% [eenzijdige 95% bovengrens betrouwbaarheidsinterval 1,6%], non-inferioriteitsmarge van 4,0%, Pnon-inferioriteit <0,0001).

In de per-protocolanalyse van de TALENT-studie werd een relatieve reductie van 61% van door ischemie aangestuurde TLR gevonden in de SUPRAFLEXTM-arm vergeleken met de XIENCETTM-arm (1,2% in de SUPRAFLEXTM-arm versus 3,1% in de XIENCETTM-arm, absoluut verschil -1,9% , 95% BI -5,3 tot -0,3%, p = 0,021). Om dat signaal te versterken, hebben we een nieuwe gerandomiseerde gecontroleerde studie ontworpen met de nieuwe SUPRAFLEXTM Cruz-stent bij patiënten met een vernauwing in drie kransslagaderen

De SUPRAFLEXTM Cruz-stent is de ultradunne SUPRAFLEXTM DES-stent van de volgende generatie met een stutdikte van 60 µm over alle diameters van het device. In plaats van korte S-connectoren van "piek tot piek" tussen de veerpootringen, heeft het nieuwe ontwerp van SUPRAFLEXTM Cruz unieke lange dubbele Z-connectoren van *valley to valley* tussen de veerringen die de stent een superieure duwbaarheid en flexibiliteit verlenen, zonder afbreuk in radiale sterkte. Deze stent is de afgelopen 3 jaar op grote schaal gebruikt in India en bij > 250.000 mensen geïmplantéerd.

Achtergrondinformatie (Best Practice PCI)

Bij de meest recente studie bij patiënten met multi-vaatziekte werden vijf behandelingsprincipes toegepast die worden beschreven als "best practice" op het gebied van Multivessel PCI.

Ten eerste is de patiënten selectie gebaseerd op SYNTAX-score II. De SYNTAX-score II maakt het mogelijk om patiënten met een anatomische score tussen 22-32 of > 33 te laten deelnemen aan de studie, op voorwaarde dat ze een vitale prognose van vier jaar hebben die overeenkomt met de prognose die verkregen wordt met chirurgische revascularisatie;

ten tweede, fysiologische beoordeling van stenotische laesie en behandeling gericht op de functioneel significante laesie;

ten derde, toepassing IVUS / OCT voor optimalisatie na de stent. Het voordeel in uitkomst is aangetoond in de ULTIMATE- en IVUS-XPL-studies;

ten vierde moet PCI van chronische totale occlusie (CTO) worden uitgevoerd door lokaal geaccrediteerde experts in CTO,

en ten slotte, optimale medische behandeling voor, tijdens en na PCI

De fysiologische beoordeling, iFR voor alle vaten, werd echter als tijdrovend, duur en omslachtig ervaren. Daarom hebben de onderzoekers besloten om een van drukdraad afgeleide fysiologische beoordeling te vervangen door QFR (quantitative flow ratio) als een gevalideerde, van een angiografie afgeleide fysiologische beoordeling.

QFR is gevalideerd als een accuraat alternatief voor iFR en FFR in verschillende rapporten en heeft het Conformité Européenne (CE) keurmerk verkregen. In de FAVOUR I-studie is de diagnostische nauwkeurigheid van QFR aangetoond zonder dat farmacologische hyperemie nodig is. Vervolgens toonden de FAVOR II China- en de FAVOR II Europe-Japan-studie de diagnostische nauwkeurigheid van QFR aan voor de detectie van functionele significante laesies in vergelijking met 2D-QCA met FFR als referentiestandaard. In een systematische review en Bayesiaanse meta-analyse, Collet et al. bevestigden de hoge gevoeligheid en specificiteit van QFR tegenover een met een pressure wire afgeleide fysiologische beoordeling. Zowel FAVOUR III China als Europa-Japan zijn lopende gerandomiseerde gecontroleerde studies en zullen naar verwachting in 2022 worden afgerond. De FAVOUR III China-studie heeft tot doel de superioriteit van QFR-geleide PCI aan te tonen in termen van het klinische resultaat en kosteneffectiviteit in vergelijking met angiografie-geleide PCI. Anderzijds is het doel van de FAVOUR III Europa-Japan-studie om te onderzoeken of een op QFR gebaseerde diagnostische strategie zal resulteren in een non-inferior klinisch resultaat na 12 maanden in vergelijking met een standaard pressure-wire geleide strategie

Het doel van de Multivessel Talent-studie is om de werkzaamheid en veiligheid van de nieuwe SUPRAFLEXTM Cruz-stent te verduidelijken in vergelijking met de SYNERGYTM-stent door de vijf behandelingsprincipes van de "best practice" PCI toe te passen en om bij deze patiënten QFR-begeleiding te gebruiken in plaats van iFR bij patiënten met coronaire arterie ziekte aan 3 vaten.

Achtergrondinformatie (optimale medische therapie)

Onlangs toonde de subanalyse van de Global Leaders-studie aan dat Ticagrelor monotherapie bij coronaire arterie ziekte aan 3 vaten, na een maand DAPT met aspirine, het voorkomen van all-cause death en new Q-wave MI evenals POCE / NACE zonder verschil in BARC3/5 bloeding, vergeleken met standaard 1-jarige DAPT gevolgd door aspirine monotherapie.

Daarom zou een DAPT van één maand gevolgd door monotherapie met Ticagrelor kunnen worden aangeraden.

Aan de andere kant toonde het ISAR-REACT 5-onderzoek aan dat bij patiënten met acute coronaire syndroom de incidentie van overlijden, myocardiinfarct of beroerte significant lager was onder degenen die Prasugrel kregen dan onder degenen die Ticagrelor kregen, en de incidentie van ernstige bloedingen was niet significant verschillend tussen de twee groepen.

Alles bij elkaar genomen zal een DAPT van een maand gevolgd door Prasugrel monotherapie worden aangeraden. Bovendien toonde de landmark analyse in de Global Leaders-studie na 1 jaar geen enkel verschil aan tussen

Ticagrelor-monotherapie en aspirine-monotherapie in klinische resultaten tijdens het tweede jaar. Daarom kon Prasugrel-monotherapie na één jaar worden vervangen door aspirine-monotherapie.

Doel van het onderzoek

Primeaire doelstelling:

Vergelijking van de SUPRAFLEX Cruz sirolimus-eluting stent (SES) met de SYNERGY everolimus-eluting stent (EES) met betrekking tot Patient-oriented Composite Endpoint (PoCE: composiet van all-cause death, elke beroerte, elke MI en elke klinische en klinische fysiologisch geïndiceerde revascularisatie) na 12 maanden in een populatie met coronaire arterie ziekte aan 3 vaten (non-inferiority);

Secundaire doelstellingen:

Vergelijking van de SUPRAFLEX Cruz SES met de SYNERGY EES met betrekking tot het Vessel-oriented Composite Endpoint (VoCE, composiet van vessel gerelateerde cardiovasculaire dood, vessel gerelateerde MI, klinisch en fysiologisch geïndiceerd-Target vessel revascularisatie) per vat na 24 maanden in een populatie met coronaire arterie ziekte aan 3 vaten (superiority);

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, gerandomiseerde, 1: 1, gecontroleerde, multi-center, angiografisch gedocumenteerde drie-vats lijden (3VD), open-label studie waarin de klinische resultaten tussen SUPRAFLEX Cruz en SYNERGY worden vergeleken bij ongeveer 1550 (2 X 775) patiënten. De proef wordt gesponsord door de National University of Ireland (NUI) Galway en de sponsorrol wordt gecoördineerd door de HRB-Clinical Research facility Galway (CRFG).

Er komen ongeveer 50 locaties in Europa. University Hospital Galway, Galway zal ook een locatie zijn. De site-activiteiten worden ook gecoördineerd door de CRFG.

Patiënten met de-novo 3VD worden behandeld volgens *state of art PCI*, waaronder:

- 1) SYNTAX Score II-aanbeveling (d.w.z. alleen PCI of equipoise CABG / PCI);
- 2) Heart Team-discussie (ESC-richtlijnen: Ia);
- 3) Functionele evaluatie voor diagnose bij afwezigheid van objectief bewijs van ischemie (ESC-richtlijnen: Ia) (d.w.z. QFR *); IVUS / OCT-optimalisatie na de procedure (ESC-richtlijnen: IIa);
- 4) Hedendaagse CTO-technieken
- 5) Optimale medische therapie (P2Y12-remmer, statine, enz.).

* QFR op diagnostische angiografie zal worden geanalyseerd in een stand-by centraal academisch Core Lab en de resultaten zullen na randomisatie vóór de behandeling op de site worden bekendgemaakt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De enige studie interventie is de randomisatie tussen de SUPRAFLEX Cruz-stent en de SYNERGY-stent. Niet-interventionele medische therapie: Alle patiënten moeten een dubbele antibloedplaatjestherapie krijgen, namelijk aspirine (ASA) en Prasugrel gedurende 1 maand, gevolgd door 11 maanden alleen Prasugrel (d.w.z. monotherapie). Prasugrel-therapie moet worden gebruikt, aangezien dit regime de beste verhouding tussen veiligheid en werkzaamheid bleek te hebben in deze populatie met 3 vaten. Daarna wordt Prasugrel monotherapie na 1 jaar vervangen door aspirine monotherapie. Antistolling tijdens de procedure is verplicht, type / dosis wordt overgelaten aan het oordeel van de operator

Inschatting van belasting en risico

Percutane coronaire interventie (PCI) en intravasculaire stenting kunnen bepaalde voordelen bieden in vergelijking met conventionele chirurgische technieken. Bovendien wordt coronaire stenting met zowel BMS als DES al tientallen jaren met succes uitgevoerd en wordt het beschouwd als een standaardbehandeling voor coronaire hartziekte. Bovendien is er wereldwijd uitgebreide klinische en commerciële ervaring met hartkatheterisatie en interventionele procedures en wordt verwacht dat de procedurele risico's in deze studie en de bestaande stentprocedure niet significant zullen verschillen. Op basis van de resultaten van deze studie kunnen mogelijke voordelen worden gevonden voor toekomstige patiënten die worden behandeld met SUPRAFLEXTM Cruz PCI en functionele begeleiding (QFR) en IVUS / OCT-stentoptimalisatie.

Het SUPRAFLEXTM Cruz (Sahajanand Medical Technologies, Surat, India) stentplatform is gemaakt van een L605 kobalt-chroomlegering. SUPRAFLEXTM Cruz heeft ultradunne strut (60 µm) over alle stentdiameters, met zeer flexibele lange dubbele Z-connectoren van "valley to valley" tussen de strutringen. In vergelijking met andere beschikbare stents heeft SUPRAFLEXTM Cruz de dunste strut tot nu toe. De stentdiameters zijn van 2,25 mm tot 4,0 mm, en de lengtes zijn van 8 mm tot 48 mm (8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48 mm). Een ander kenmerk van SUPRAFLEXTM Cruz is de biologisch afbreekbare polymere matrixcoating, bestaande uit een poly L-lactide, 50:50 gemengd met poly D-L-lactideco-glycolide en polyvinylpyrrolidon. Sirolimus met een concentratie van 1,4 µg / mm² wordt samen met de polymere matrix op het conforme oppervlak van de stent aangebracht. Het polymeer wordt geleidelijk afgebroken gedurende 9-12 maanden. De gemiddelde dikte van de coating varieert van 4 µm tot 5 µm. Aangezien de medicijn-polymeercoating op de SUPRAFLEXTM Cruz binnen 9 maanden verdwenen is, waardoor een kale metalen stent achterblijft, kan dit de mogelijke zorgen over het langetermijneffect op de genezing van bloedvaten, late en zeer late trombose en overgevoeligheid verminderen.

Afgezien van de potentiële directe voordelen voor de deelnemer als gevolg van dit onderzoek, kunnen er voordelen zijn voor toekomstige deelnemers op basis van de resultaten van het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Clinical Science Institute, National University of Ireland, Galway,

University Road Galway 1
Galway H91 TK33
IE

Wetenschappelijk

Clinical Science Institute, National University of Ireland, Galway,

University Road Galway 1
Galway H91 TK33
IE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannelijke of vrouwelijke patiënten ≥ 18 jaar.
2. Ten minste 1 stenose (angiografisch, visueel bepaalde de novo laesies met $\geq 50\%$ DS) in alle 3 de belangrijkste epicardiale vaten (LAD en / of zijtak, LCX

en / of zijtak, RCA en / of zijtak) zonder linker hoofdtak betrokkenheid en met levensvatbare hartweefsel *;

* patiënten met ostiale LAD of ostiale LCX - Medina 0,0,1 of Medina 0,1,0 - kunnen worden includeerd; Patiënten met hypoplastische RCA (of LCX) zonder descendens posterior en de aanwezigheid van een laesie in de LAD- en LCX- (of RCA) -gebieden kunnen in het onderzoek worden opgenomen als een 3VD-equivalent.

3. Het vat moet een referentievatdiameter hebben die varieert van $\geq 2,25$ mm tot $\leq 4,50$ mm (geen beperking op het aantal behandelde laesies, vaten of laesielengte).

4. Patiënten met chronisch coronair syndroom 1 of gestabiliseerd acuut coronair syndroom;

5. Alle anatomische SYNTAX-scores komen in aanmerking voor initiële screening met de SYNTAX-score II, op voorwaarde dat de SYNTAX-score II equipoise (PCI of CABG) of alleen PCI aanbeveelt;

6. De patiënt is geïnformeerd over de aard van het onderzoek en gaat akkoord met de bepalingen ervan en heeft schriftelijke geïnformeerde toestemming gegeven, zoals goedgekeurd door de ethische commissie, en is bereid om alle voor het protocol vereiste evaluaties na te leven;

7. De patiënt gaat akkoord met voorwaardelijke langere follow-up van 2 tot 5 jaar met één telefonisch contact per jaar.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Onder de 18 jaar.

2. Kan geen geïnformeerde toestemming geven.

3. Patiënt is een vrouw die zwanger is of borstvoeding geeft;

4. Bekende contra-indicatie voor medicijnen zoals aspirine, heparine, bivalirudine, prasugrel en ticagrelor.

5. Eerdere PCI of eerdere CABG;

6. Huidige ST-elevatie myocardinfarct (STEMI);

7. Cardiogene shock

8. Gelijktijdige medische aandoening met een levensverwachting van minder dan 2 jaar;

9. Momenteel deelnemen aan een ander onderzoek waarvan het primaire eindpunt nog niet is bereikt;

10. Patiënt met zowel ostiale LAD- als ostiale LCX-stenose, of met linker hoofdslagader stenose

11. Eerdere intracraniële bloeding

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	08-02-2021
Aantal proefpersonen:	90
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	SUPRAFLEX Cruz sirolimus-eluting stent
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	22-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2024
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	NCT04390672
CCMO	NL75233.100.20