

Onderzoek naar de veiligheid en klinische werking van het medicijn-afgevend oplosbaar coronair magnesium-scaffoldsysteem (Freesolve®) voor de behandeling van proefpersonen met de novo laesies in de kransslagaders: BIOMAG-II: een gerandomiseerde gecontroleerde studie.

Gepubliceerd: 03-10-2024 Laatste bijgewerkt: 31-01-2025

De studie heeft tot doel de veiligheid en werkzaamheid van de Freesolve-scaffold bij de-novo kransslagaderlaesies te beoordelen in vergelijking met het Xience stentsysteem tijdens standaard gebruik. Dit in het kader van de MDR en de wettelijke...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON57035

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BIOMAG-II studie

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

Coronaire hartziekte, coronaire stenose

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: BIOTRONIK Nederland B.V.

Overige ondersteuning: BIOTRONIK AG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Percutane Coronaire Interventie, Resorbeerbare coronaire magnesium scaffold

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Target Lesion Failure (TLF) na 12 maanden.

TLF is een samenstelling (composite) van Cardiale dood, Target Vessel Q-wave of non-Q wave MI, en klinisch gedreven Target Lesion Revascularization (TLR).

zie ook CIP paragraaf 7.7

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheid: Cardiaal overlijden na 1-, 6-, 12-, 24-, 36-, 48- en 60-maanden;

target vessel MI (TV-MI) na 1-, 6-, 12-, 24-, 36, 48- en 60-maanden;

definitieve / mogelijke scaffold trombose na 1-, 6-, 12-, 24-, 36-, 48- en 60-maanden.

Effectiviteit: klinisch gedreven target lesion revascularisatie (TLR) na 1-, 6-, 12-, 24-, 36-, 48- en 60-maanden; succes van de procedure.

* Een gepowerde secundaire eindpunt analyse in de diabetische populatie.

- * Een gepowerde secundaire eindpunt analyse van cumulatieve TLF 1-5 jaar post-procedure.
- * Target lesion failure (TLF)* na 1-, 6-, 12-, 24-, 36-, 48- en 60-maanden.
- * Target vessel failure (TVF)** na 1-, 6-, 12-, 24-, 36-, 48- en 60-maanden.
- * Cardiale dood na 1-, 6-, 12-, 24-, 36-, 48- en 60-maanden.
- * Cardiovasculaire dood na 1-, 6-, 12-, 24-, 36-, 48- en 60-maanden.
- * All-cause mortaliteit na 1-, 6-, 12-, 24-, 36-, 48- en 60-maanden.
- * Target vessel MI peri-procedure en non-periprocedure na 1-, 6-, 12-, 24-, 36-, 48- en 60-maanden.
- * Elke MI (inclusief non-target vessel na 1-, 6-, 12-, 24-, 36-, 48- en 60-maanden.
- * Klinisch onderbouwde target lesion revascularisatie (TLR) na 1-, 6-, 12-, 24-, 36-, 48- en 60-maanden.
- * Klinisch onderbouwde Target vessel revascularisatie (TVR) na 1-, 6-, 12-, 24-, 36-, 48- en 60-maanden.
- * Definitieve / mogelijke scaffold trombose na 6-, 12-, 24-, 36-, 48- en 60-maanden (volgens ARC-2 definitie).
- * Succes van de procedure: gedefinieerd als het behalen van de uiteindelijke stenosediameter <30% van de target lesie op basis van Quantitative Coronary Angiography (OCT) of visuele beoordeling, zonder het optreden van cardiale dood, Q-wave of non-Q wave MI , of een herhaalde revascularisatie van de target laesie tijdens opname in het ziekenhuis.
- * Succes van stent behandeling: gedefinieerd als uiteindelijke restdiameter van de stenose <30% op basis van OCT of visuele beoordeling door gebruik van de

toegewezen stent:

- succesvolle aflevering van de stent in het vat van de target laesie en,
- correcte plaatsing van de stent en,
- succesvolle verwijdering van het plaatsings-systeem.

* TLF: samenstelling van cardiale dood, Target vessel Q-wave of non-Q-wave MI en klinische gedreven Target lesion revascularisation (TLR).

** TVF: samenstelling van cardiale dood, Target vessel Q-wave of non-Q-wave MI en klinische gedreven Target vessel revascularisation (TVR).

zie also CIP paragraaf 7.8

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Standaardbehandeling van een vernauwing in de kransslagaders met geneesmiddel afgevend stents (DES: Drug Eluting Stents) levert goede klinische resultaten op met een lage target lesion failure (TLF) en stenttrombose. Desalniettemin brengt het gebruik van een DES enkele beperkingen met zich mee, voornamelijk vanwege de permanente aanwezigheid van vreemd materiaal (metaal) in de vaatwand. In het bijzonder is er een langdurig risico op stentfalen, trombose, chronische ontsteking door het metaal- of de polymeercomponenten en neoatherosclerose. Bovendien kan de metalen kooi de geometrie van het bloedvat aantasten, de toegang en de in- en uitstroom in de zijtakken aantasten en kan het de normale vasomotorische functie remmen, wat de compenserende positieve remodelering kan belemmeren en het gebruik van beeldvorming en toekomstige behandelingsopties beperken. Bioresorbabele scaffolds (BRS) werden ontwikkeld om deze problemen op te lossen, waardoor vatherstel mogelijk wordt en risico's op lange termijn worden verminderd. BRS zijn bedoeld om een tijdelijke medicijnafgevend scaffold aan te bieden, die het vat na implantatie ondersteunt, acute terugslag en negatieve remodelering beperkt, en een

natuurlijke biologische reconstructie van de arteriële wand en herstel van de vasculaire functie mogelijk maakt zodra de scaffold is geresorbeerd. Het vermogen van scaffolds om aan deze verwachtingen te voldoen, is echter gedeeltelijk in twijfel getrokken door suboptimale resultaten van de Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold (BVS) (Abbott Vascular, Santa Clara, CA) die een hogere incidentie van scaffoldtrombose en doelvatgerelateerd myocardinfarct laat zien. Wij merken graag op dat de Absorb BVS uitsluitend bestaat uit een poly-L-melkzuur (PLLA) polymeer welke over een periode van meer dan 24 maanden resorbeert, en er andere scaffolds bestaan die gemaakt zijn uit een ander materiaal en een verschillend ontwerp hebben. Zoals de Magmaris (hierna ook DREAMS 2G genoemd=2de generatie) die bestaat uit een magnesiumlegering (Mg) welke in ongeveer 12 maanden resorbeert. Gegevens uit eerdere klinische onderzoeken over de klinische veiligheid en prestaties van de Magmaris hebben aangetoond dat deze niet dezelfde veiligheidsproblemen laten zien als de Absorb. De DREAMS 2G scaffold kreeg in 2016 de CE-markering en wordt sindsdien gebruikt onder de merknaam Magmaris.

Ondanks deze positieve resultaten heeft men nog verdere verbeteringen aangebracht naar prestaties en bruikbaarheid wat resulteerde tot de ontwikkeling van de 3de generatie scaffold, de DREAMS 3G (hierna ook wel Freesolve® Sirolimus-Eluting Coronary Resorbable Magnesium Scaffold (RMS) System genoemd). Deze scaffold is gebouwd met een verfijnde magnesiumlegering en verbetert sommige scaffold eigenschappen, zoals radiale sterkte, scaffolding tijd en zichtbaarheid van de markerings, verbreedt het maatbereik en vermindert het crossing profiel en de dikte van de struts. Al deze veranderingen zijn bedoeld om tot nog betere klinische resultaten te komen. De Dreams 3G (Freesolve scaffold) kreeg in februari 2024 de CE markering. Om de veiligheid en werkzaamheid van Freesolve op te volgen bij gebruik in de huidige standaard praktijk voor het behandeling van vernauwingen in de kransslagaders, zal een rechtstreekse vergelijking van de Freesolve met de Xience DES worden uitgevoerd in de BIOMAG-II gerandomiseerde gecontroleerde studie. Dit om te voldoen aan de huidige wetgeving voor medische hulpmiddelen (MDR) voor het verzamelen van Post Market Clinical Follow Up (PMCF) data.

Doel van het onderzoek

De studie heeft tot doel de veiligheid en werkzaamheid van de Freesolve-scaffold bij de-novo kransslagaderlaesies te beoordelen in vergelijking met het Xience stentsysteem tijdens standaard gebruik. Dit in het kader van de MDR en de wettelijke verplichting tot het verzamelen van PMCF data.

Onderzoeksopzet

Een prospectieve, internationale, multi-center, gerandomiseerd gecontroleerd, non-inferiority studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Percutane coronaire interventie (PCI) met een Freesolve-scaffold of een Xience stent.

Inschatting van belasting en risico

Zoals bij alle proefpersonen die een percutane coronaire interventie ondergaan, kunnen proefpersonen bijwerkingen en/of resultaten ervaren die in de gebruiksaanwijzing worden vermeld. Deze zijn niet verschillend in vergelijking met andere hedendaagse geneesmiddelaafgevendende stentimplantatieprocedures. Mogelijke bijwerkingen die verband houden met de orale toediening van sirolimus omvatten, maar zijn niet beperkt tot, abnormale leverfunctietesten, bloedarmoede, artralgie, diarree, hypercholesterolemie, overgevoeligheid (inclusief anafylactische/anafylactoïde reacties), hypertriglyceridemie, hypokaliëmie, infecties, interstitiële longziekte, trombocytopenie, leukopenie, lymfoom en andere maligniteiten. Aangezien deze voorvallen zijn waargenomen na orale systemische toediening van sirolimus, wordt het uiterst onwaarschijnlijk geacht dat ze kunnen optreden na implantatie van sirolimus-afgevendende scaffolds, zelfs als ze niet volledig kunnen worden uitgesloten. De huidige literatuur geeft geen aanwijzingen dat deze bijwerkingen ooit specifiek zijn opgetreden als gevolg van de implantatie van sirolimus-afgevendende stents/scaffolds. Geen van hen werd gerapporteerd voor de DREAMS 3G in de BIOMAG-I studie. Passende contra-indicaties en waarschuwingen zijn opgenomen in de gebruiksaanwijzing die bij de Freesolve-scaffold wordt geleverd.

Samenvattend (zie ook CIP rubriek 6, tabel 6), de scaffold en proceduregerelateerde bijwerkingen die zijn geïdentificeerd in klinische studies met DREAMS 3G vallen binnen het bereik van vergelijkbare en benchmark stentsystemen of zijn eenmalige voorvallen. Daarom worden de geïdentificeerde bijwerkingen aanvaardbaar geacht en hebben ze geen negatieve invloed op de baten-risicoverhouding. Er werden geen voorheen onbekende bijwerkingen geïdentificeerd tijdens de klinische evaluatie van DREAMS 3G en de risico's waren consistent in de beoogde patiëntenpopulatie van DREAMS 3G.

Contactpersonen

Publiek

BIOTRONIK Nederland B.V.

Takenhofplein 3
Nijmegen 6538SZ
NL

Wetenschappelijk

BIOTRONIK Nederland B.V.

Takenhofplein 3
Nijmegen 6538SZ
NL

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)

Zie CIP paragraaf 7.12.

1. Proefpersoon is ≥ 18 jaar en ≤ 80 jaar oud.
 2. Schriftelijke geïnformeerde toestemming is gegeven door de proefpersoon voorafgaand aan een studiegerelateerde procedure.
 3. Proefpersoon komt in aanmerking voor PCI volgens de huidige toepasselijke richtlijnen.
 4. Proefpersoon is een aanvaardbare kandidaat voor een coronaire bypass-operatie.
 5. Proefpersonen met stabiele of onstabiele angina pectoris, gedocumenteerde stille ischemie/abnormale fysiologische tests of hemodynamisch stabiele myocardiinfarct zonder ST-elevatie (NSTEMI) patiënten zonder angiografisch bewijs van een trombus bij de target laesie.
- Opmerking: STEMI-patiënten kunnen in aanmerking komen voor het onderzoek voor de behandeling van geselecteerde non-culprit laesies, als:
- * Proefpersoon en target laesie(s) voldoen aan alle inclusie- en geen exclusie criteria en toestemming vindt plaats ten minste ≥ 72 uur na succesvolle behandeling van de culprit laesie welke de STEMI veroorzaakte.
 - * Proefpersoon is hemodynamisch stabiel met gedocumenteerde afnemende cardiale biomarkers.

* De te behandelen target laesie(s) bevinden zich niet in het (de) culprit vat(en) en zijn geen culprit leasies.

6. Proefpersoon komt in aanmerking voor DAPT-therapie gedurende ten minste 6 maanden.

7. Gedocumenteerde linkerventrikel-ejectiefraction (LVEF) $\geq 30\%$ binnen 6 maanden voorafgaand aan of tijdens de procedure.

8. De proefpersoon is bereid en in staat om te voldoen aan de protocolvereisten, inclusief het voltooien van studiebezoeken voor de duur van het onderzoek.

Angiografische inclusie criteria:

1. Proefpersonen met maximaal twee enkelvoudige de novo laesies in twee aparte kransslagaders.

2. Target bloedvat met een referentie diameter tussen 2,5-4,2 mm op basis van visuele beoordeling (eventueel ondersteund door QCA, IVUS of OCT).

3. De lengte van de target laesie moet ≤ 28 mm zijn op basis van visuele beoordeling (eventueel ondersteund door QCA, IVUS of OCT) (of < 20 mm voor target laesie(s) die moeten worden behandeld met een stent met een diameter van $< 3,0$ mm) en moet geschikt zijn voor behandeling met 1 enkele stent.

4. Target laesie stenose $\geq 50\%$ en $< 100\%$ op basis van visuele beoordeling (eventueel ondersteund door QCA, IVUS of OCT). Target laesie stenosis $< 70\%$ volgens visuele schatting, moet een klinische rechtvaardiging hebben voor behandeling volgens lokale normen.

5. Target leasie moet een trombolysie bij myocardinfarct (TIMI)-flow ≥ 1 hebben.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Zie CIP paragraaf 7.13.

1. Proefpersoon is zwanger en/of geeft borstvoeding of is van plan zwanger te worden tijdens de duur van het onderzoek.

2. Proefpersoon heeft klinische symptomen en/of veranderingen in het elektrocardiogram (ECG) die overeenkomen met STEMI- < 72 uur voorafgaand aan de indexprocedure. Opmerking: Hemodynamisch stabiele niet-STEMI (NSTEMI)-proefpersonen komen in aanmerking voor de studie.

3. De proefpersoon heeft in de laatste 12 maanden voorafgaand aan de indexprocedure een eerdere PCI ondergaan in het target vat of een eerdere PCI in een niet-target vat < 72 uur voorafgaand aan de indexprocedure, indien succesvol en ongecompliceerd.

4. Proefpersoon wordt gedialyseerd of heeft een verminderde nierfunctie (serumcreatinine $> 2,5$ mg/dl of $221 \mu\text{mol/L}$, bepaald binnen 72 uur voorafgaand aan de indexprocedure).

5. Bekende allergieën voor contrastmiddel, aspirine, P2Y12-remmers, heparine, bivalirudine, sirolimus, everolimus, poly L-lactide, het scaffold materiaal (magnesium, aluminium, tantalum) of Xience-stentmateriaal (kobalt, chroom,

wolfraam, nikkel, methacrylpolymeer en fluorpolymeer).

6. Proefpersoon krijgt orale of intraveneuze immunosuppressieve therapie (geïnhaleerde steroïden zijn toegestaan), of is bekend met een levensbeperkende immunosuppressieve of auto-immuunziekte (bv. HIV, systemische lupus erythematoses of Diabetes Mellitus zijn toegestaan).
7. Levensverwachting is minder dan 1 jaar.
8. Geplande chirurgische of tandheelkundig ingreep binnenin 6 maanden na indexprocedure, tenzij DAPT therapie kan worden voortgezet.
9. De proefpersoon kan naar het oordeel van de onderzoeker niet aan de vervolg bezoeken voldoen.
10. Proefpersonen met orale antistollingstherapie (OAC) voor de indexprocedure tenzij DAPT en OAC (tripel therapie) minstens een maand kan worden ingenomen.
11. Proefpersoon heeft een infarct of TIA gehad binnen 6 maanden vooraf aan de index procedure.
12. Proefpersoon met actieve bloedingsstoornissen, actieve coagulopathie of andere redenen om niet in aanmerking te komen voor DAPT therapie.
13. Proefpersoon neemt momenteel deel of is van plan om deel te nemen aan een ander onderzoek met onderzoekshulpmiddel of onderzoeksmedicijn.

Angiografische exclusie criteria

1. Het target vat is eerder behandeld en de target laesie bevindt zich binnen 5 mm proximaal of distaal van de eerder behandelde laesie.
2. Aandoening aan de linker hoofdkransslagader.
3. Target laesie is volledig afgesloten (100% stenose).
4. Trombus in het target vat.
5. In de toekomst geplande staged PCI in het target vat of non-target vat.
6. Ostiale target laesie binnen de LAD, LCx of RCA (binnen 5.0mm oorsprong bloedvat).
7. Target laesie heeft een zijtak ≥ 2.0 mm in diameter welke een twee-stent strategy na pre-dilatatie nodig heeft.
8. Target laesie bevindt zich in of wordt aangevoerd door een arteriële of veneuze bypass-transplantaat.
9. Target laesie met overmatige kronkeligheid proximaal van of binnen de laesie op basis van visuele inschatting of ernstig verkalkte target laesie waar geen adequate pre-dilatatie kan gebeuren door middel van non-compliant en/of cutting/scoring balloon zoals beschreven in angiografische exclusie criterium 10.
10. Target laesie heeft een behandeling nodig anders dan met een non-compliant balloon en/of cutting/scoring balloon voordat de scaffold/stent geplaatst wordt (inclusief maar niet beperkt tot atherectomie hulpmiddelen, intravasculaire lithotripsie, met medicijnen afgevend ballonnen enz).
11. Target laesie is behandeld met brachytherapy op ieder moment voor de index procedure.
12. Mislukte pre-dilatatie gedefinieerd als residule stenosis $>20\%$ (door visuele inschatting) en/of angiografische complicaties (bv distale embolisatie, zij tak afsluiting, stroombeperkende dissecties).

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	23-01-2025
Aantal proefpersonen:	120
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Freesolve
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2024
Soort:	Eerste indiening
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	NCT05540223
CCMO	NL86352.100.24