

Non-inferioriteit van op angiografie gebaseerde fysiologische begeleiding versus gebruikelijke zorg in een populatie van alle PCI-patiënten behandeld met onbeperkt gebruik van de Healing-Targeted Supreme (HT Supreme™) drug-eluting stent en P2Y12-remmers monotherapie na 1 maand duale plaatjesremmende therapie: Het PIONEER IV onderzoek

Gepubliceerd: 22-11-2021 Laatste bijgewerkt: 11-07-2024

Deze PIONEER IV-studie heeft tot doel de non-inferioriteit aan te tonen van PCI met QFR-geleiding ten opzichte van PCI met standaardzorg met betrekking tot het patiëntgeoriënteerde samengestelde eindpunt (PoCE) na 1 jaar met onbeperkt gebruik van HT...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55997

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PIONEER-IV Studie

Aandoening

- Kransslagaderaandoeningen

Synoniemen aandoening

Kransslagaderaandoening

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: University of Galway-Prof.James Livesey (Vice President of Research)

Overige ondersteuning: De subsidising party is een bedrijf; SINOMED (zie protocol), SINOMED

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: coronaire hartziekte, geneesmiddel-eluerende stent, ischemie, kwantitatieve stroomratio

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt voor deze studie is een niet-inferioriteitsvergelijking

van het patiëntgerichte samengestelde eindpunt (PoCE) op 12 maanden na de procedure.

PoCE is een samengesteld klinisch eindpunt van:

overlijden door alle oorzaken;

een beroerte, Modified Rankin schaal, (MRS ≥ 1);

myocardinfarct (periprocedurele MI volgens SCAI, spontaan volgens 4e universele definitie);

elke klinisch en fysiologisch gedreven revascularisatie.

Secundaire uitkomstmaten

Patiëntgeoriënteerd samengesteld eindpunt (PoCE) op 2 en 3 jaar;

Individuele componenten van het patiëntgeoriënteerde samengestelde eindpunt;

Vaatgerichte samengestelde eindpunten (VoCE)

- o vaat-gerelateerd cardiovasculair overlijden

- o Doelwit-gerelateerd MI

- o Klinisch en fysiologisch georiënteerde revascularisatie van doelvaten

Afzonderlijke componenten van het vaatgerichte samengestelde eindpunt;

Apparaat-georiënteerd samengesteld eindpunt (DoCE) op alle tijdstippen

- o cardiovasculair overlijden

- o Doelvat-gerelateerd MI

- o Klinisch en fysiologisch georiënteerde doelwitlesie-revascularisatie

Afzonderlijke componenten van het hulpmiddel-georiënteerde samengestelde eindpunt;

Peri-proceduraal myocardinfarct volgens de 4e universele definitie;

Peri-procedurele myocardinfarct volgens de 4e universele definitie; Device

Success Rate volgens de verklaring van de European Association of Percutaneous

Cardiovascular Interventions (EAPCI) van de European Society of Cardiology (ESC)

Definitieve / waarschijnlijke stenttrombose

Definitieve of waarschijnlijke stenttrombose

Falen van het doelvat (TVF)

- o Cardiovasculair overlijden

- o Doelvat-gerelateerd MI

- o Klinisch en fysiologisch georiënteerde revascularisatie van het doelvat

Afzonderlijke componenten van het samengestelde eindpunt van target-vessel

failure

Bloedingen volgens BARC-classificatie

Myocardinfarct:

*SCAI-consensus voor peri-procedure MI ≤ 48 uur, en Vierde Universele Definitie

(FUD) voor spontaan MI > 48 uur na indexprocedure

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De HT Supreme (HT Supreme™) Sirolimus eluting stent met CE-markering of een volgende generatie van de HT Supreme™ stentfamilie zal worden gebruikt overeenkomstig hun indicaties. De beweegredenen voor het gebruik van HT Supreme zijn de volgende

- lange medicatie-elutie vertraagt het genezingsproces en kan leiden tot incompetente genezing;
- een snellere terugkeer van een functionele, beschermende endotheellaag zou kunnen leiden tot een betere preventie van stenttrombose op de korte termijn en zou op de lange termijn neoatherosclerose kunnen voorkomen;
- HT Supreme is specifiek ontworpen om het bloedvat te laten genezen en zijn natuurlijke beschermende afweer tegen trombose en restenose te laten terugkeren, waardoor een korte behandeling met dubbele trombocyten mogelijk is, gevolgd door monotherapie met P2Y12-remmers;

Onlangs heeft de subanalyse van de Global Leaders-studie aangetoond dat bij complexe procedures ticagrelor monotherapie na één maand DAPT met aspirine het optreden van overlijden door alle oorzaken vermindert zonder vermindering van bloedingen, in vergelijking met standaard DAPT gedurende één jaar gevolgd door aspirine monotherapie.

QFR is in verschillende rapporten gevalideerd als een nauwkeurig alternatief voor iFR en FFR en heeft het Europees conformiteitslabel (CE) verkregen. In de FAVOR I-studie is de diagnostische nauwkeurigheid van QFR aangetoond zonder de noodzaak van farmacologische hyperemie. Daarna hebben de FAVOR II China en de FAVOR II Europa-Japan-studie de diagnostische nauwkeurigheid van QFR aangetoond voor de detectie van functionele significante laesies in vergelijking met 2D-QCA met FFR als referentiestandaard. In een systematische review en een Bayesiaanse meta-analyse bevestigden Collet et al de hoge sensitiviteit en specificiteit van QFR ten opzichte van een van een drukdraad afgeleide fysiologische beoordeling. Zowel FAVOR III China als Europa-Japan zijn lopende gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken bij stabiele en instabiele angina pectoris. De FAVOR III China studie wil de superioriteit van QFR-geleide PCI aantonen in termen van klinisch resultaat en kosteneffectiviteit in

vergelijking met angiografie-geleide PCI waarbij geen andere functionele tests zoals FFR/iFR kunnen worden gebruikt voor verdere beoordeling van de laesie vóór PCI. De FAVOR III China studie kan geen antwoord geven op de vraag of QFR de FFR kan vervangen of niet. Anderzijds is het doel van de FAVOR III Europa-Japan studie te onderzoeken of een op QFR gebaseerde diagnostische strategie zal resulteren in een niet-inferieur klinisch resultaat na 12 maanden in vergelijking met een op FFR gebaseerde diagnostische strategie. De FAVOR III Europa-Japan studie zou een antwoord kunnen geven op de vraag of QFR als een instrument voor fysiologische beoordeling de FFR kan vervangen of niet. Het gebruik van FFR in de dagelijkse praktijk is echter nog gering, en de vraag of routinematige QFR-geleide PCI de klinische uitkomsten in de dagelijkse praktijk kan verbeteren zal onbeantwoord blijven.

De computationele druk-stroomdynamica afgeleide FFR (caFFR) (RainMed Ltd, Suzhou, China) is een ander goed gevalideerd alternatief voor traditionele FFR en iFR. Deze methode is gebaseerd op computationele druk-vloeistofdynamica, in combinatie met trombolysen in myocardinfarct (TIMI) frametelling, toegepast op coronaire angiografie gesimuleerde driedimensionale (3D) mesh-reconstructie van de kransslagader, zonder gebruik te maken van drukdraad of hyperemiestatus. De berekening van caFFR vereist een gespecialiseerde druktransducer (FlashPressure, RainMed Ltd, Suzhou, China) om de aortadruk te extraheren. CaFFR werd voor het eerst gevalideerd bij 323 patiënten van de FLASH FFR-studie die een diagnostische nauwkeurigheid van 95,7% liet zien in vergelijking met invasieve FFR. Ai et al. toonden verder de hoge mate van overeenkomst aan tussen caFFR en invasieve FFR in zowel pre-PCI- als post-PCI-stadia. Daarnaast hebben meerdere onderzoeken de onafhankelijke prognostische waarde van caFFR na PCI aangetoond voor klinische uitkomsten in ACS- en CCS-populaties en zijn er verschillende onderzoeken gaande met deze technologie. De afkapwaarde voor hoger falen van het doelvat was caFFR $<0,90$ in een cohort van 136 patiënten, terwijl de afkapwaarde van post-PCI caFFR $\leq 0,83$ was in 65 patiënten voor het voorspellen van VOCE. De afkapwaarde van caFFR moet dus nog verder worden onderzocht.

Doel van het onderzoek

Deze PIONEER IV-studie heeft tot doel de non-inferioriteit aan te tonen van PCI met QFR-geleiding ten opzichte van PCI met standaardzorg met betrekking tot het patiëntgeoriënteerde samengestelde eindpunt (PoCE) na 1 jaar met onbeperkt gebruik van HT Supreme-SES in een populatie van alle patiënten (inclusief HBR-patiënten) die na PCI werden behandeld met één maand DAPT gevolgd door 11 maanden P2Y12-remmer monotherapie.

Patiënten met verstopte of vernauwde bloedvaten worden behandeld met de Healing-Targeted Supreme stent (HT-Supreme™). Deze stent is bedekt met een geneesmiddellaag (sirolimus) die de kans op nieuwe vernauwing of verstopping van het bloedvat vermindert. Deze geneesmiddellaag is biologisch afbreekbaar en

wordt langzaam door het lichaam opgenomen. Uiteindelijk verdwijnt de laag volledig van de stent. De stent is goedgekeurd door de autoriteiten voor de behandeling van vernauwing van de kransslagader. Dit onderzoek is bedoeld om te bestuderen wat de werkzaamheid en effectiviteit van de HT supreme in alle behandelde patiënten is.

In dit klinische onderzoek worden ook twee diagnostische technieken vergeleken. De eerste techniek maakt gebruik van beeldvormende software QFR (Quantitative Flow Ratio) van Medis of de caFFR van RainMed, waarmee we informatie krijgen over de verstopping/vernauwing in uw bloedvat(en) en handvatten ten aanzien van de beste behandeling voor uw bloedvaten. De beoordelingssoftware van Medis en RainMed is niet-invasief (wat betekent dat er niets in uw lichaam wordt gebracht) en goedgekeurd door de autoriteiten. De andere techniek bestaat uit lokale standaard diagnostische procedures (LSDP) die al worden toegepast in uw ziekenhuis (bijv. visuele beoordeling en/of invasieve technieken met voerdraad [iFR en FFR]) die al door de autoriteiten zijn goedgekeurd.

In deze studie worden twee anticoagulantia (bloedplaatjesremmers) voorgeschreven voor de duur van één maand. Dit is korter dan gebruikelijk, maar de behandelingsrichtlijnen gaan momenteel in de richting van deze aanbeveling, op basis van nieuwe klinische gegevens. De anticoagulantia verminderen het risico op de vorming van bloedklonters in het gedoteerde bloedvat na uw PCI-procedure. Het risico op bloedstolling neemt af, maar dit verhoogt het risico op heviger bloedingen als u zich bijvoorbeeld snijdt. Na deze maand wordt nog 11 maanden alleen ticagrelor voorgeschreven.

Onderzoeksopzet

De PIONEER IV studie is een prospectieve, enkelblinde (patiënt), gerandomiseerde, 1:1, gecontroleerde, multi-center studie waarbij de klinische uitkomsten worden vergeleken tussen angiografie-afgeleide fysiologische begeleiding en gebruikelijke zorg in een all-comers patiëntenpopulatie die PCI ondergaat met niet-beperkend gebruik van HT Supreme sirolimus-eluting stent. Alle patiënten moeten dubbele anti-plaatjestherapie (DAPT) krijgen, bestaande uit aspirine (ASA) en ticagrelor gedurende 1 maand, gevolgd door 11 maanden monotherapie met alleen ticagrelor. Daarna wordt ticagrelor monotherapie vervangen door aspirine monotherapie na 1 jaar of volgens de standard of care. Opmerking: ticagrelor is de standaard P2Y12 (sterk aanbevolen) bij acute coronaire syndromen (ACS) en chronische coronaire syndromen (CCS). Voor aanvullende informatie/aanbeveling, zie rubriek 11.12. in het protocol. Patiënten zullen worden gerandomiseerd naar ofwel angiofysiologische begeleiding ofwel de gebruikelijke zorg.

- Experimentele cohort (Angio-gebaseerde fysiologische begeleiding cohort)

A. Preprocedurele begeleiding:

Patiënt ondergaat PCI met HT Supreme stent in alle stromingsbeperkende laesies (QFR<0,80) als gevolg van significante stenose/occlusie;

on-line beoordeling van QFR wordt uitgevoerd om de functionele ernst van de laesie(s) te evalueren. Als de QFR $\leq 0,80$ is, wordt PCI uitgevoerd met de HT Supreme stent. Als QFR $> 0,80$ is, wordt de behandeling van de laesie uitgesteld.

B. Beoordeling na stenting:

Na stenting wordt QFR herhaald in het (de) gestenteerde vat(ten). Indien de distale QFR $< 0,91$ of de delta QFR (over de stent heen) $> 0,05$ is, wordt post-dilatatie van het gestenteerde segment of aanvullende stenting aanbevolen. Post-stent IVUS/OCT-evaluatie en begeleiding voor verdere behandeling (om de oorzaak van de niet-normalisatie van de QFR op te helderen en de behandeling te sturen) zijn optioneel naar oordeel van de onderzoeker.

- Gebruikelijke zorg cohort (standaardzorg)

Aanwezigheid van één of meer coronaire vernauwingen (50%) bij visuele beoordeling in een inheemse coronaire slagader of coronaire bypass graft (veneus of arterieel) geschikt voor coronaire stentimplantatie.

De HT Supreme stent zal in alle laesies worden geïmplant. Niet-invasieve en invasieve beoordeling van de fysiologische ernst van de laesie, voorafgaand aan of op het moment van de behandeling, wordt overgelaten aan het oordeel van de operator.

Met alle patiënten zal (ten minste) contact worden opgenomen via een bezoek na 30 dagen (± 7 dagen) en 12 maanden (± 30 dagen) en telefonisch contact op 6 maanden (± 14 dagen), 24 maanden (± 30 dagen) en 36 maanden (± 45 dagen) na de indexprocedure om de klinische status en ongewenste voorvallen te beoordelen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

a. Indien gerandomiseerd naar QFR-richtlijn: QFR uitvoeren op het diagnostische angiogram van de verwijzingsplaats (indien analyseerbaar* en bij afwezigheid van een positieve niet-invasieve test). Indien de klinische presentatie sinds de diagnostische angiografie is veranderd (bv. CCS naar ACS), moet de diagnostische angiografie worden herhaald om de intercurrente verandering in anatomie/QFR te documenteren. 1 Indien de QFR van alle laesies -op de verwijzende angiografie- negatief zijn en bij afwezigheid van een voorafgaande positieve niet-invasieve test, zal de patiënt niet worden opgenomen in het cathlab/geen PCI ondergaan. De patiënt blijft in het onderzoek (uitgestelde PCI voor alle laesies) met een duidelijke uitleg aan de patiënt en aan de verwijzende arts 2 indien QFR van alle laesies -op de verwijzende angio- negatief zijn maar in aanwezigheid van een voorafgaande positieve niet-invasieve test, moet de negatieve QFR worden uitgedaagd door draadafgeleide FFR/iFR tijdens de procedure. *Indien de QFR op de diagnostische angio niet analyseerbaar is, wordt de patiënt in het Cathlab opgenomen en ondergaat hij een QFR. b. Indien gerandomiseerd naar gebruikelijke zorg: -> patiënt wordt opgenomen in het cathlab voor de PCI (zoals gevraagd door de verwijzende site).

Inschatting van belasting en risico

Coronaire stenting met zowel BMS als DES wordt al verscheidene decennia met succes uitgevoerd en wordt beschouwd als een standaardbehandeling voor coronaire hartziekte. Bovendien is er wereldwijd uitgebreide klinische en commerciële ervaring met hartkatheterisatie en interventionele procedures en er wordt verwacht dat de procedurele risico's in deze studie en de bestaande stentprocedure niet significant verschillend zullen zijn. Mogelijke voordelen kunnen worden gevonden voor toekomstige patiënten die met HT Supreme™ worden behandeld. PCI en functionele geleiding (QFR) op basis van de resultaten van deze studie.

Contactpersonen

Publiek

University of Galway-Prof.James Livesey (Vice President of Research)

University Road /
Galway H91 TK33
IE

Wetenschappelijk

University of Galway-Prof.James Livesey (Vice President of Research)

University Road /
Galway H91 TK33
IE

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)

1. Mannelijke of vrouwelijke patiënt ≥ 18 jaar;
2. De patiënt heeft chronische stabiele angina, acute coronaire syndromen of stille ischemie;
3. Aanwezigheid van een of meer kransslagaderstenosen van $\geq 50\%$ (bij visuele beoordeling) in een eigen kransslagader (met of zonder voorafgaande behandeling met een stent/ander hulpmiddel) of in een veneuze of arteriële bypassleiding die geschikt is voor coronaire stentimplantatie;
4. Het bloedvat moet bij visuele beoordeling een referentievatdiameter van ten minste 2,25 mm hebben (geen beperking van het aantal behandelde laesies, bloedvaten of laesielengte);
5. De patiënt is op de hoogte gebracht van de aard van de studie en stemt in met de bepalingen ervan; hij heeft schriftelijke geïnformeerde toestemming gegeven zoals goedgekeurd door de ethische commissie en is bereid zich te houden aan alle door het protocol vereiste (follow-up) evaluaties.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De patiënt is een zwangere vrouw of geeft borstvoeding (bij vrouwen die zwanger kunnen worden, moet binnen 7 dagen vóór de indexprocedure een zwangerschapstest worden uitgevoerd overeenkomstig de plaatselijke praktijk);
2. Bekende intolerantie voor kobaltchroom, en geneesmiddelen zoals sirolimus, aspirine, heparine, bivalirudine of P2Y12-remmers;
3. Geplande grote electieve operatie waarvoor (D)APT moet worden gestaakt binnen 12 maanden na de ingreep;
4. Gelijktijdige medische aandoening met een levensverwachting van minder dan 3 jaar;
5. Momenteel deelnemend aan een andere proef en nog niet op het primaire eindpunt daarvan;
6. Actieve pathologische bloeding;
7. Voorgeschiedenis van intracraniële bloeding.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding:

Enkelblind

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	27-01-2022
Aantal proefpersonen:	595
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	HT Supreme sirolimus eluting stent
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-09-2023
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	NCT04923191
CCMO	NL78434.100.21