

De REDUCE EU studie- Endobronchiale thermische vloeistof ablatie (ETLA) voor de behandeling van emfyseem- Een pilot studie (CSP-12123)

Gepubliceerd: 11-02-2025 Laatste bijgewerkt: 07-03-2025

Het primaire doel van de studie is het beoordelen van de haalbaarheid en veiligheid van de ETLA-behandeling bij patiënten met ernstig emfyseem met hyperinflatie. Het secundaire doel van de studie is het beoordelen van de effectiviteit van de ETLA...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Luchtwegaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON57295

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

REDUCE EU studie

Aandoening

- Luchtwegaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

COPD, emfyseem

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Morair Medtech

Overige ondersteuning: Morair Medtech

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bronchoscopie, Emfyseem, Longvolume reductie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire eindpunten zullen de haalbaarheid en veiligheid van ETLA beoordelen.

Haalbaarheid:

- Percentage van de procedures waarbij het apparaat zoals bedoeld volgens de gebruiksaanwijzing functioneerde.
- Percentage van de procedures en percentage van de doelregio's in de long waar zoutoplossing wordt toegediend in het vooraf bepaalde volume volgens het behandelplan.

Veiligheid:

- Incidentie van ernstige bijwerkingen (SAE) in verband met het ETLA-apparaat en/of de procedure gedurende 9 maanden na procedure 1, beoordeeld door een onafhankelijke medische monitor.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten zullen de doeltreffendheid, haalbaarheid en veiligheid van de ETLA behandeling beoordelen.

Haalbaarheid:

- Vermindering van het doel-longkwabvolume (TLVR) gemeten met een CT-scan, gekwantificeerd door de vermindering van het volume van de beoogde longkwabben

(uitgedrukt in mL) op de volgende tijdstippen:

- o 3 maanden na procedure 1 in vergelijking met baseline
- o 3 maanden na procedure 2 in vergelijking met de scan 3 maanden na procedure 1

- Cumulatieve vermindering van het longkwab-volume gemeten met een CT-scan, gekwantificeerd door de optelling van TLVR na beide procedures (uitgedrukt in mL)

Veiligheid:

- Incidentie van alle bijwerkingen in verband met het ETLA-apparaat en/of de procedure gedurende 9 maanden na procedure 1

Doeltreffendheid: De volgende eindpunten zullen worden vergeleken met baseline op 3 maanden en 9 maanden na procedure 1 en 3 maanden na procedure 2.

- Verandering in RV (mL, percentuele verandering in absolute waarde en percentage van voorspeld)
- Verandering in FEV1 (mL, percentuele verandering in absolute waarde en percentage van voorspeld)
- Veranderingen in de 6-minutenwandelttest (6MWT)
- Verandering in kwaliteit van leven gemeten met de SGRQ-C vragenlijst (St.

George's Respiratory Questionnaire for COPD)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Veel emfyseempatiënten blijven symptomatisch met verslechterende symptomen na verloop van tijd ondanks optimale farmacotherapie en longrevalidatie. Chirurgie ter vermindering van het longvolume verbetert de symptomen, inspanningstolerantie en de kwaliteit van leven verder dan de verbeteringen die worden gezien met geoptimaliseerde medische therapie inclusief longrevalidatie. De procedure wordt echter gekenmerkt door een toename in mortaliteit, aanzienlijke morbiditeit en kan gepaard gaan met langdurige postoperatieve zorg.

Bronchoscopische benaderingen van longvolume reductie (LVR) laten verbeteringen zien in longfunctie en kwaliteit van leven met minder morbiditeit en mortaliteit dan chirurgie. Er is aangetoond dat klepimplantaten LVR kunnen induceren bij patiënten met gehyperinflaterde zieke longkwabben met intacte weefsels (geen collaterale ventilatie), wat resulteert in een klinisch betekenisvolle en statistisch significante verbetering van de longfunctie en kwaliteit van leven. ETLA is een niet-implantaat met een korte procedureuur dat het potentieel biedt om significante LVR van gehyperinflaterde emfyseemregio's te induceren, ongeacht de collaterale ventilatie, en in staat is om op subsegmentaal niveau te behandelen. ETLA kan een klinisch zinvolle verbetering van de longfunctie en levenskwaliteit bieden aan een brede populatie van patiënten met ernstig emfyseem en voorziet in een klinische behoefte bij patiënten met collaterale ventilatie en patiënten met aanzienlijke intralobaire heterogeniteit.

De preklinische veiligheid en haalbaarheid van ETLA voor longvolume is vastgesteld en wordt gepresenteerd in de Investigator's Brochure. Er wordt verwacht dat LVR zal leiden tot een klinisch betekenisvolle verbetering van de longfunctie en de kwaliteit van leven. De klinische ervaring die tot op heden is opgedaan in de Australische First in Human REDUCE studie heeft aangetoond dat er een correlatie is met de preklinische bevindingen voor wat betreft veiligheid, werkzaamheid en longvolumereductie bij patiënten ongeacht collaterale ventilatie bij de dosis die wordt voorgesteld voor deze studie. Het REDUCE EU Pilot-onderzoek zal in de eerste plaats de haalbaarheid en veiligheid van ETLA-behandeling evalueren bij patiënten met ernstig emfyseem. Daarnaast zal het onderzoek de werkzaamheid van sequentiële ETLA-behandeling evalueren.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van de studie is het beoordelen van de haalbaarheid en veiligheid van de ETLA-behandeling bij patiënten met ernstig emfyseem met hyperinflatie.

Het secundaire doel van de studie is het beoordelen van de effectiviteit van de ETLA-behandeling bij patiënten met ernstig emfyseem met hyperinflatie.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een prospectieve, eenarmige, multicenter pilotstudie van sequentiële behandeling met endobronchiale thermische vloeistofablatie (ETLA) om de haalbaarheid, veiligheid en werkzaamheid te beoordelen bij patiënten met ernstig emfyseem met hyperinflatie. ETLA wordt sequentieel toegediend in twee procedures. Behandeling kan unilateraal of bilateraal over de twee procedures, waarbij elke procedure beperkt blijft tot behandeling in één long. De ETLA-dosis bestaat uit de volgende parameters die constant blijven constant blijven:

- Temperatuur op 95°C
- Stroomsnelheid van 1ml/s
- ETLA-verhouding van 1,75 (volume geleverde verwarmde zoutoplossing: geleidend en ademhalingsvolume 1)
- Aantal Doel-subsegmenten (schatting) 1-4 subsegmenten

Het cumulatieve ablatiepotentieel (CAP) mag niet hoger zijn dan 15% per procedure.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen ondergaan twee (2) ETLA-procedures met een interval van minimaal drie (3) maanden. Elke procedure is beperkt tot behandeling van één long, met unilaterale of bilaterale behandeling gedurende de twee procedures. Alle subsegmenten worden aan de onderzoeker gepresenteerd in een Treatment Region Selection Tool (TRST). De onderzoeker zal subsegmenten voor behandeling identificeren en selecteren die $\geq 25\%$ vernietiging ≥ 950 HU (door CT-analyse) zijn. De ETLA-procedure wordt uitgevoerd onder algehele anesthesie met een paralyticum volgens de gebruiksaanwijzing (IFU). De ETLA-generator verhit en levert een vooraf bepaald volume normale zoutoplossing (0,9% NaCl) aan gerichte geemfyseerde longgebieden via een aangesloten, wegwerpbare katheter.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten met ernstig emfyseem lijden aan een invaliderende achteruitgang van de longfunctie en hebben een zeer slechte kwaliteit van leven, voornamelijk als gevolg van hyperinflatie. Therapieën die hyperinflatie verminderen en de longfunctie en de kwaliteit van leven verbeteren, bieden patiënten een zinvolle verlichting.

Verwacht wordt dat een brede groep patiënten met ernstig emfyseem baat zal hebben bij ETLA-behandeling. ETLA is niet beperkt tot de behandeling van patiënten met heterogene kwabben zonder collaterale ventilatie (CV-) van onvolledige fissuren (kleppen). ETLA maakt behandeling mogelijk van alle emfyseempatiënten met heterogene ziekte die daarvoor in aanmerking komen, ongeacht de aanwezigheid van collaterale ventilatie. GOLD-stadium III & IV

heterogene emfyseempatiënten met collaterale ventilatie vertegenwoordigen een groot percentage van de ernstige emfyseempopulatie die momenteel beperkte behandelingsmogelijkheden hebben. ETLA zal naar verwachting deze patiënten ten goede komen door veilige, klinisch zinvolle verbeteringen van de longfunctie en de kwaliteit van leven te bieden. Bovendien kan ETLA worden toegediend aan elk in aanmerking komend subsegment in een long, waardoor de onderzoeker de meest zieke regio's kan behandelen, ongeacht de locatie. De risico's van het onderzoek worden geminimaliseerd door een behandelings-PAC toe te passen dat binnen de vastgestelde veiligheidsdrempel ligt. Een bereik van 5 tot 15% behandeld volume per procedure zal naar verwachting resulteren in een klinisch significante verbetering van de longfunctie en QOL.

De beoogde patiëntenpopulatie voor het ETLA-systeem zijn personen met ernstig en zeer ernstig (GOLD stadium III & IV) emfyseem die geacht worden een klinische longvolumereductie nodig te hebben. Deze patiënten kunnen de volgende basiskkenmerken hebben: chronische obstructieve longziekte met sterk beschadigde parenchymale subsegmenten, hyperinflatie, verminderde longfunctie, verminderde inspanningscapaciteit, verminderde zuurstofsaturatie, verminderde levenskwaliteit, vermoeidheid en bijkomende ziekten zoals vaat- en/of hartziekten. Deze patiëntenpopulatie wordt gekenmerkt door een ernstige emfyseemziekte waarbij conservatieve behandeling heeft gefaald. De medische toestand en de aard van de patiëntenpopulatie is zodanig dat medische interventie klinisch gerechtvaardigd is op basis van het medische oordeel van de behandelend arts en de geïnformeerde toestemming van de patiënt. De ziekte-toestand van de patiënt kan bijdragen aan de waarschijnlijkheid van nadelige procedurele effecten; medische interventie in deze patiëntenpopulatie is echter geïndiceerd. Zonder passende behandeling bestaan de gezondheidsrisico's onder andere uit een aanzienlijke afname van de levenskwaliteit tijdens het eindstadium van de ziekte.

Klepimplantatie kan geschikt zijn bij zeer geselecteerde patiënten met ernstige COPD en hyperinflatie als collaterale ventilatie door onvolledige lobaire fissuren kan worden uitgesloten (intacte fissuur op beeldvorming en Chartis negatief tijdens bronchoscopie). Voordelen van longvolumevermindering in deze patiëntenpopulatie zijn onder andere verbeterde longfunctie, verminderd longvolume en hyperinflatie, inspanningscapaciteit, dyspneu en gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven. De huidige gegevens over de veiligheid en doeltreffendheid van longvolume reductieprocedures voor ernstig emfyseem lijken voldoende om het gebruik van deze procedure te ondersteunen.

De bijwerkingen geassocieerd met longvolume reductie in het algemeen zijn goed bekend en gedocumenteerd en worden verder besproken in dit document. De resultaten van klepimplantaties werden gebruikt om de preklinische ETLA-studies te beoordelen. Deze studies toonden voldoende bewijs van de ernst en waarschijnlijkheid van deze voorvallen om een algemeen veiligheidsprofiel van het ETLA-systeem op te stellen.

De veiligheids- en prestatieaspecten van het ETLA-systeem zijn geëvalueerd met behulp van risicoanalysetechnieken. Waar mogelijk zijn drempelwaarden en voorzorgsmaatregelen toegepast om de veiligheidsrisico's te beperken. De risico's van het gebruik van het ETLA-systeem worden redelijk geacht in vergelijking met de verwachte voordelen voor patiënten. Aangezien de aan het ETLA-systeem verbonden risico's overeenkomen met de risicoprofielen van de momenteel beschikbare bronchoscopische technologieën die worden gebruikt om de vermindering van het longvolume bij de beoogde patiëntenpopulatie te vergemakkelijken, levert het ETLA-systeem een aanvaardbaar risiconiveau op voor het beoogde gebruik.

De verwachte restrisico's in verband met het gebruik van het ETLA-systeem zijn over het algemeen van korte duur en worden goed verdragen. Tijdelijke ademhalings symptomen na de ingreep worden verwacht en zullen doorgaans worden behandeld met standaardzorgmaatregelen. Door de minimaal invasieve aard van de procedure heeft het risicoprofiel, door het ontwerp, een lager risico in vergelijking met traditionele open chirurgische longvolumeverminderingstechnieken, en door de mogelijkheid om patiënten te behandelen met collaterale beademing, biedt het potentieel voor behandeling voor een populatie met beperkte alternatieven.

Een eerste beoordeling van de eerste klinische gegevens is in overweging genomen met betrekking tot de geschetste risico's. De resultaten voor deze procedures laten verwachte bijwerkingen zien die, tot op heden, consistent zijn met de frequentie en ernst zoals beschreven in Sectie 12.2 van het Protocol. De eerste klinische gegevens laten ook een reductie van het longvolume zien die naar verwachting zal resulteren in klinisch zinvolle verbeteringen van de longfunctie en de kwaliteit van leven. Raadpleeg de brochure van de onderzoeker voor meer informatie. De risico's verbonden aan het gebruik van het ETLA-systeem worden redelijk geacht in vergelijking met de verwachte voordelen voor patiënten met ernstig emfyseem.

Verder bewijs van verwachte en onverwachte risico's zal worden beoordeeld door het bijhouden van bijwerkingen in klinische studies.

Contactpersonen

Publiek

Morair Medtech

401N 36th St. Suite 202
Seattle 98103
US

Wetenschappelijk

Morair Medtech

401N 36th St. Suite 202
Seattle 98103
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)

1. Leeftijd ≥ 40 jaar
 2. Diagnose van COPD met $FEV_1/FVC < 0.70$ post-bronchodilatoir
 3. Post bronchodilatoir $FEV_1 \geq 20\%$ en $\leq 49\%$ van voorspeld
 4. Totale long capaciteit (TLC) $\geq 100\%$ van voorspeld
 5. Residuaal volume (RV) $\geq 175\%$ van voorspeld
 6. 6MWD ≥ 140 meter
 7. Dyspneascore ≥ 1 op de gemodificeerde Medical Research Council (mMRC) vragenlijst
 8. $PaCO_2 \leq 55$ mmHg; $PaO_2 > 45$ mmHg bij kamer lucht
 9. Optimale behandeling voor COPD volgens de onderzoeker (volgens de GOLD richtlijnen)
 10. Ex-roker voor tenminste 3 maand voor inclusie door middel van bevestiging door:
 - Negative cotinine urine analyse of serum cotinine level van ≤ 10 ng/ml
 - OF
 - Negative carboxyhemoglobine (COHb) test ($\leq 2.5\%$)
- Note: Carboxyhemoglobine is vereist voor patienten die gebruik maken van stoppen met roken-producten die nicotine bevatten bij screening.
11. De patiënt verricht fysieke activiteiten die verder gaan dan de

activiteiten van het dagelijks leven (bij voorbeeld, loopprogramma, longrehabilitatie) Volgens de onderzoeker is de patiënt voldoende fysiek actief geweest in de 6 week voorafgaand aan de screening

- Op regelmatige basis gedurende meer dan 6 weken, EN
- Zet de activiteit voort op het moment van screening, EN
- Gaat akkoord met het voortzetten van de activiteit gedurende de gehele deelname aan de studie.

Note: het fysieke activiteitsniveau kan gebaseerd zijn op documentatie of patiëntrapportage.

12. Patiënt voldoet aan een van de volgende criteria wat betreft de afstand tot het ziekenhuis:

- Woont maximaal 1 uur van het ziekenhuis af.

OF

- Wanneer langer dan 1 uur van het ziekenhuis, woont de patiënt ongeveer 1 uur van de regionale zorg af wat voldoende is om een acuut pulmonair event te behandelen in COPD patiënten of moet willend zijn om ten minste 5 dagen na procedure in het ziekenhuis te blijven.

13. Patiënt heeft alle geldende vaccinaties zoals voor COVID-19 en griep (per richtlijnen van Europese Unie en Lidstaat) of er is gedocumenteerd dat patiënt een klinische intolerantie heeft of gedocumenteerd dat patient weigert.

14. Cognitief in staat om informed consent te geven en willend om zich te houden aan studie vereisten.

15. Ernstige emfysemateuze subsegmenten die in aanmerking komt voor ETLA behandeling, waarbij het volume van de beoogde subsegmenten moet voldoen aan het minimale Targeted Procedure Volume (TPV) waarbij het totale beoogde volume twee (2) ETLA procedures mogelijk maakt. In aanmerking komende subsegmenten worden gedefinieerd als $\geq 25\%$ vernietiging ≥ 950 HU per QCT analyse met een heterogeniteitsindex (HI) >1.2 .

Note: borst CT analyse van QCT Core Lab

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. BMI < 16 kg/m² of ≥ 33 kg/m²
2. DLCO $< 20\%$ van voorspeld
3. Chronische bronchitis gedefinieerd door hoesten en sputumproductie voor ten minste 3 maand per jaar in de afgelopen 2 opeenvolgende jaren, waarbij er geen aanwezige aandoening is die deze symptomen kan verklaren.
4. 75ml of meer sputum productie per dag de meeste dagen van de week
5. Meer dan 2 ziekenhuisopnames vanwege een COPD exacerbatie en/of longontsteking in de 12 maand voorgaand aan deelname
6. Diagnose van astma bevestigd volgens de GINA richtlijnen
7. Eerdere longvolume reductie behandeling met endobronchiale klep(pen), spoel(en), stoom en/of Polymeren. Patienten waarbij langer dan 3 maand geleden de kleppen zijn verwijderd kunnen wel deelnemen als een basisbronchoscopie

aanduid dat er geen luchtwegopstructie of duidelijke granulatieweefsel aanwezig is en als de reden van kleppen verwijdering niet een complicatie was. Bv. longontsteking, ernstig exacerbatie of pneumothorax.

8. Pulmonale hypertensie:

- Geschiedenis van History of cor pulmonaal

OF

- mPAP >20mmHg in de 12 months voorafgaand aan deelname

OF

- RV geschatte systolische druk >45 mmHg in de 12 months voorafgaand aan enrollment

Note: Metingen van katheterisaties van het rechterhart worden als definitief beschouwd boven echocardiografie. Patiënten met een diagnose van pulmonale hypertensie moeten in de afgelopen 12 maanden een echocardiogram of rechterhartkatheterisatie hebben ondergaan.

9. Alpha-1 antitrypsine deficiency

10. Ongecontroleerde diabetes melitus met een HbA1c >9.0%, binnen 6 maand voor deelname

Note: Patiënten met een diagnose van diabetes melitus moeten een HbA1c meeting hebben van de afgelopen 6 maanden

11. Eerder ondergaan van een hart- of longtransplantatie

12. Myocard infarct of beroerte, binnen 12 maand voor deelname

13. Diagnose van hartfalen: linkerventrieklejectiefractie (LVEF) minder dan of gelijk aan 40% binnen 12 maanden voorafgaand aan deelname.

Note: Patiënten bij wie de diagnose hartfalen is gesteld, moeten een LVEF meting hebben van de afgelopen 12 maanden

14. Ziekenhuisopname voor hartfalen binnen 6 maand voor deelname

15. Geschiedenis van een bloedingstoornis of verhoogde vatbaarheid voor bloedingen

15. Niet in staat om antistollingsmedicatie te staken, 7 dagen voor een procedure en tot 6 week na een procedure.

16. Geschiedenis van ernstige/zeer ernstige bloedspuwing, gedefinieerd als >200 ml bloed verlies in < 24 uur

17. Kan niet stoppen met abticoagulatia of bloedplaatjesremmers (acetylsalicylzuur [ASA] en niet-ASA, inclusief lage dosis) voor minimaal 7 dagen voorafgaand aan elke procedure (of volgens het oordeel van de onderzoeker gebaseerd op het specifieke middel) en gedurende minimaal 6 weken na de procedure.

18. Dagelijkse systemische steroïden equivalent aan > 15 mg prednisolon

19. Immunosuppressieve geneesmiddelen, zoals voor behandeling van kanker, auto-immuunziekte, of preventie van afstoting van weefsel/organen

20. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven of die tijdens de studie van plan zijn zwanger te worden

21. Huidige deelname aan een ander onderzoek naar een experimentele behandeling

22. Patient heeft een ziekte of aandoening waardoor de levensverwachting minder dan 1 jaar is.

23. Een aandoening of het gebruik van medicatie dat het risico van een mogelijke complicatie na de ETLA behandeling significant zal vergroten

24. Een aandoening die zal interfereren met het voltooien van de studie inclusief de studiemetingen en de behandeling in de studie, inclusief bronchoscopie.
25. Actieve aspergillus infectie, inclusief chronische aspergillus-infectie, aspergilloom, invasieve aspergillose, cavitatie en/of voorgeschiedenis van aspergillus cavitatie(s) of kolonisatie bevestigd door bronchoscopisch cultuur*
26. Klinisch significante bronchiectasieën zoals bepaald door de onderzoeker
27. Radiologisch bewijs van bronchiëctasie in de beoogde regio('s) en/of cystische radiologische bronchiëctasie in elk deel van de longen*
- Note: een geldig behandelplan moet haalbaar zijn zonder beoogde regio's voor ETLA met radiologisch bewijs van bronchiëctasie.
28. Klinisch significante longfibrose*
29. Long nodule die niet stabiel is tenzij of benigne is verklaard*
30. Grote bulla (gedefinieerd als > 1/3 van het volume van de long)*
31. Eerdere longvolume reductie chirurgie (LVRS), bullectomie of lobectomie*
32. Resterende long weefsel dat NIET beoogd voor ETLA behandeling dat zeer ziek is, gedefiniëerd als %950 $\geq$ 50%, na beide ETLA-procedures behandelplannen zijn afgerond, bevestigd door QCT-analyse.
- Note: geldt voor beide longen, elk afzonderlijk beoordeeld, ongeacht of de long het doelwit is voor ETLA (unilateraal of bilateraal behandeld)
- Note: CT-analyse kan de thorax door QCT Core Lab
33. Actieve respiratoire infectie of recente respiratoire infectie met opgelost binnen 4 week voor screening of procedure
34. Recente COPD exacerbatie binnen 6 week voor screening of procedure

*Beoordeeld door de Radiology Eligibility Reviewed naast site's beoordeling. De klinische die in de criteria wordt vermeld, wordt bepaald door de onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-01-2025

Aantal proefpersonen: 10
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Morair Medtech Endobronchiale thermische vloeistof ablatie (ETLA) systeem
Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-02-2025
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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
CCMO	NL85280.000.24
Ander register	TBD