

SELUTION SLR 014 BTK onderzoek: Een prospectief, gerandomiseerd, multicenter, enkelblind onderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van de geneesmiddelaafgevende SELUTION SLR* 014-ballon bij de behandeling van CLTI-patiënten met arteriële laesies onder de knie

Gepubliceerd: 23-12-2022 Laatste bijgewerkt: 08-02-2025

Het aantonen van de superieure werkzaamheid en equivalente veiligheid van de SELUTION SLR* 014 geneesmiddelaafgevende ballon vergeleken met standaard ballonangioplastiek (met ballon zonder coating) bij de behandeling van perifeer arterieel vaatlijden...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Vasculaire huidafwijkingen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56385

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SELUTION4BTK studie

Aandoening

- Vasculaire huidafwijkingen

- Bloedvaten therapeutische verrichtingen
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

Chronisch verminderde bloedtoevoer in het been; perifeer arterieel vaatlijden (PAV)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: MedAlliance LLC

Overige ondersteuning: MedAlliance

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Arterieën Onder-De-Knie, Ballonangioplastiek, Geneesmiddel afgevend ballon, Perifeer Arterieel Vaatlijden (PAV)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PRIMAIR WERKZAAMHEIDSEINDPUNT

Primair werkzaamheidseindpunt is een hiërarchisch samengesteld

werkzaamheidseindpunt bepaald door paarsgewijze vergelijking tussen alle

proefpersonen (Win Ratio methode) volgens de volgende vooraf gespecificeerde

hiërarchie van bijwerkingen beoordeeld 6 maanden na de procedure:

- Belangrijke amputatie (boven de enkel);
- Klinisch geleide doelwit laesie revascularisatie (CD-TLR);
- Occlusie van de doelwitlaesie door angiografie (als angiografie niet beschikbaar is, wordt de beslissing genomen over een secundaire modaliteit, in volgorde van voorkeur: CTA, MRA of DUS);
- Transversaal visueel oppervlakteverlies (TVAL%) door angiografie.

PRIMAIR VEILIGHEIDSEINDPUNT

Het primaire veiligheidseindpunt is de afwezigheid van ernstige ongewenste voorvallen bij de ledematen (MALE) en sterfte door alle oorzaken tijdens de perioperatieve periode (POD) na 30 dagen. MALE wordt gedefinieerd als ernstige amputatie (boven de enkel) of belangrijke heringreep (nieuwe bypass transplantatie, revisie sprongtransplantatie/ingreep, trombectomie/thrombolysen) van het indexledemaat.

Secundaire uitkomstmaten

Als aan beide primaire eindpunten is voldaan, zullen de volgende eindpunten worden getest op superioriteit op een opeenvolgende manier:

- Vrijheid van ernstige amputatie (boven de enkel), CD-TLR en occlusie van de doelwitlaesie door angiografie (als angiografie niet beschikbaar is, wordt de beslissing genomen over een secundaire modaliteit, in volgorde van voorkeur: CTA, MRA of DUS) [beoordeeld na 6 maanden];
- Primaire patency door angiografie (of CTA, als laatste redmiddel wordt MRA gebruikt), gedefinieerd als binaire primaire patency (open/gesloten) zoals beoordeeld door het centraal angiografisch laboratorium (ACL) [beoordeeld na 6 maanden].

De volgende verkennende secundaire eindpunten zullen worden gerapporteerd na 1, 6, 12, 24 en 36 maanden (tenzij anders aangegeven):

Secundaire werkzaamheidseindpunten:

- Verkennend hiërarchisch samengesteld werkzaamheidseindpunt, beoordeeld na 6 maanden en gedefinieerd als een hiërarchische beoordeling van:
 - o Belangrijke amputatie (boven de enkel);
 - o Klinisch geleide revascularisatie van doelwitlaesies (CD-TLR);
 - o Occlusie van de doelwitlaesie door angiografie (als angiografie niet beschikbaar is, wordt de beslissing genomen op een secundaire modaliteit, in volgorde van voorkeur: CT, MRA of DUS);
 - o Binaire restenose (diameterstenose [DS] > 50%);
- Verkennend samengesteld effectiviteitseindpunt, beoordeeld na 6, 12, 24 en 36 maanden en gedefinieerd als een samenstelling van de volgende componenten:
 - o Belangrijke amputatie (boven de enkel);
 - o klinisch geleide doelwitlaesie-revascularisatie (CD-TLR);
 - o Occlusie van de doelwitlaesie door DUS;
- Aanhoudende primaire klinische verbetering, gedefinieerd als: vrijheid van ernstige amputatie van het doelledemaat en CD-TLR EN toename in Rutherford-klasse ten opzichte van de basiswaarde.
- Duurzame secundaire klinische verbetering: gedefinieerd als: vrij zijn van amputatie van het doelledemaat EN toename in de klasse van Rutherford-klasse ten opzichte van de basiswaarde.
- Ernstige amputatie, gedefinieerd als: amputatie boven de enkel van het doelledemaat;
- Amputatievrije overleving, gedefinieerd als: vrij zijn van overlijden door alle oorzaken en van ernstige amputatie;
- Geassisteerde primaire patency, gedefinieerd als: vrijheid van ACL beoordeeld

occlusie op angiografie, als angiografie niet beschikbaar is, bij CTA MRA of

DUS, ongeacht interventie voor stenose;

- Secundaire patency, wordt gedefinieerd als vrijheid van permanente occlusie

(occlusie bij de laatste follow-up beeldvorming) zoals bepaald door

angiografie, zoals beoordeeld door het ACL of DCL

- CD-TLR: gedefinieerd als herinterventie op een of meer doelwitlaesies vanwege terugkerende/aanhoudende/verergerende symptomen en angiografische bevinding van restenose $\geq 50\%$ van de doelwitlaesie door ACL meetingen.

- klinisch geleide doelvatrevascularisatie (TVR): gedefinieerd als

herinterventie van het doelvat vanwege terugkerende/aanhoudende/verergerende

symptomen en angiografische bevinding van restenose $\geq 50\%$ van het doelvat door

ACL meetingen.

- Verandering in de Rutherford-klasse ten opzichte van de basiswaarde

- Verandering in enkel-armindex (ABI), grote teen-armindex (TBI) en

grote-teen-druk ten opzichte van de basiswaarde.

- Verandering in de meting van de kwaliteit van leven (QoL) ten opzichte van de

basiswaarde (EQ-5D instrumenten en VasuQol instrumenten).

-Secundaire veiligheidspunten:

- MALE, gedefinieerd als grote amputatiecomposities (boven de enkel) en grote

re-interventie (nieuwe bypass-transplantatie, jump/ interpositie graft revisi,

trombectomie/thrombolyse) van index ledemaat

- Belangrijke cardiovasculaire voorvallen: gedefinieerd als de samenstelling

van cardiovasculair overlijden, myocardinfarct (MI) en beroerte;

- Overlijden door alle oorzaken: [beoordeeld bij ontslag, na 1, 6, en 12 maanden en 2-5 jaar].

Secundaire prestatie-eindpunten:

- Succes van het hulpmiddel: gedefinieerd als succesvol ter plaatse brengen van de ballon, inflatie, deflatie en terugtrekken uit het lichaam van het intacte onderzoekshulpmiddel [geëvalueerd aan het eind van de procedure];
- Procedureel (technisch) succes: gedefinieerd als succes van het hulpmiddel en residuele stenose diameter $\leq 30\%$ volgens beoordeling angiografie door het corelab [geëvalueerd aan het eind van de procedure];
- Klinisch succes: gedefinieerd als procedureel succes zonder procedurele complicaties (overlijden, amputatie boven de enkel van de target-ledemaat, trombose van de targetlaesie of TLR) voorafgaand aan ontslag (beoordeeld bij ontslag gedefinieerd als onmiddellijk voor ontslag uit het ziekenhuis na de eerste procedure of binnen 7 dagen, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet).

Secundaire angiografische beeldvormingsmetingen (op 6 maanden):

- Subsegmentale analyse: aandeel segmenten met binaire restenose (diameterstenose [DS] $> 50\%$);
- Subsegmentale analyse: gemiddeld late lumen loss (LLL) van alle segmenten; gemiddeld %DS van alle segmenten;
- TVAL%.

Secundaire wondmetingen:

- Wondgenezing: gedefinieerd als status van elke indexwond gerapporteerd door de kernlaboratorium vergeleken met de basiswaarde. Beschrijvende categorieën die op de CRF's moeten worden gerapporteerd: 1) Verbeterd 2) Ongewijzigd 3) Verslechterd 4) Genezen/volledig gesloten. Opmerking: Nieuwe wonden (die op enig moment na de initiële procedure) worden op dezelfde manier geïdentificeerd en gecontroleerd als de initiële wonden. waarbij de initiële evaluatie en afbeeldingen als *basislijn* voor toekomstige vergelijkingen worden gebruikt.
- Wound ischemie, voetinfectie (WIFI)-classificatie: Investigator-gerapporteerde wondgranulatie beschrijving van wond, ischemie en voetinfectie.

Metingen voor laesiepatiëntie:

De volgende metingen zullen worden gerapporteerd in de subgroep van proefpersonen die behandeling van de inflow laesie ondergingen met een SELUTION

SLR 018 DEB:

- Primaire patency van de inflow laesie gedefinieerd als afwezigheid van herinterventie van de inflow laesie, afwezigheid van restenose door angiografisch kernlab ($DS > 50\%$) of, als angiografie niet beschikbaar is, door de kernlab beoordeelde DUS pieksystolische snelheidsverhouding (PSVR) van $\leq 2,4$ en afwezigheid van occlusie van de inflow laesie.
- Patency van de primair geassisteerde instroomlaesie, gedefinieerd als vrijheid van nieuwe interventie van de instroomlaesie, afwezigheid van restenose door middel van core lab-angiografie ($DS > 50\%$) of, bij afwezigheid van angiografie, door DUS-kernlab beoordeeld met PSVR van $\leq 2,4$ en afwezigheid

van occlusie van de instroomlaesie, ongeacht de interventie stenose;

Secundaire patency van de instroomlaesie: gedefinieerd als afwezigheid van permanente occlusie (occlusie bij de laatste follow-up beeldvorming) zoals bepaald door angiografisch kernlab, bij afwezigheid van angiografie, door de DUS-kern lab

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronische bedreigende ischemie van het been (in het Engels Chronic Limb Threatening Ischemie (CLTI)), voorheen kritieke ischemie van het been (in het engels Critical Limb Ischemie (CLI)), beschrijft een klinische aandoening veroorzaakt door perifeer arteriële vaatlijden (PAV) die wordt gekenmerkt door rustpijn, gangreen of ulceratie van meer dan 2 weken.

PAV komt vaak voor, en steeds vaker, en brengt aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit met zich mee. In 2010 werden wereldwijd meer dan 200 miljoen mensen geacht te leven met de aandoening, een stijging van 23,5% sinds 2000, grotendeels veroorzaakt door een vergrijzende bevolking en een toenemende prevalentie van diabetes mellitus (DM). Bij mannen die in de Verenigde Staten (VS) wonen, is PAV aanwezig bij 6,5% van 60-69 jaar, 11,6% van 70-79 jaar en 29,4% ouder dan 80 jaar. De equivalenten percentages voor vrouwen zijn 5,3%, 11,5% en 24,3%. De werkelijke incidentie van CLTI is moeilijk in te schatten, maar een meta-analyse uit 2013 schatte een prevalentie van 0,11-1,59% (meta-analyse van de prevalentie, incidentie en natuurlijke geschiedenis van kritieke ischemie van ledematen, en analyse van Medicare- en Medicaid-gegevens suggereerde een prevalentie van 1,33% en een incidentie van 0,35% bij Amerikanen van 40 jaar en ouder). Deze gegevens duiden op 3500 nieuwe gevallen per miljoen inwoners per jaar. Hoewel CLTI <10% van de patiënten met PAD vertegenwoordigt, brengt de aandoening significante morbiditeit met zich mee, sterfte en vermindering van de kwaliteit van leven.

CLTI heeft een hoog risico op vroegtijdig overlijden en amputatie dat toeneemt met toenemende ernst van de ziekte. De klinische toestand van het been wordt beoordeeld met behulp van de Rutherford-categorieën; Rutherford 1-3 beschrijft toenemende ernst van claudicatio intermittens (IC), Rutherford 4 omvat rustpijn, 5 klein weefselverlies en 6 groot weefselverlies. Uit analyse van een grote verzekeringsdataset is het risico op amputatie na 4 jaar voor R4 12,1%, R5 35,3% en R6 67,3%. In 2015 leefden naar schatting 504.000 Amerikaanse patiënten met een amputatie als gevolg van PAV. Dit zal naar verwachting meer dan verdubbelen in 2050.

De risicofactoren voor PAV zijn roken, DM, hypertensie en dyslipidemie. Chronische nierziekte, aanwezig bij 13,1% van de Amerikaanse bevolking, is een sterke risicofactor voor PAV en heeft een hoog risico op verlies van ledematen, vooral wanneer deze in verband wordt gebracht met DM.

Alle patiënten met PAV zullen een wijziging van de risicofactoren moeten ondergaan, waaronder stoppen met roken, lipidenverlaging, antitrombotica, optimalisatie van de behandeling van hypertensie en diabetes, lichaamsbeweging waar nodig en voetverzorging.

De levensvatbaarheid van een ledemaat wordt bedreigd door de complexe interactie van een aantal factoren, waaronder weefselperfusie, neuropathie en infectie. De algehele behandeling van CLTI is daarom complex en vereist gespecialiseerde zorg van vaatchirurgie, cardiologie, interventionele radiologie, diabetologie, podotherapie, verpleegkundigen op het gebied van weefsellevensvatbaarheid en orthopedische chirurgie. Een belangrijk doel is echter om de perfusie van zuurstofrijk bloed naar de distale weefsels te verbeteren. Hoe dat het beste kan worden bereikt, hangt af van de kwetsbaarheid van de patiënt, aanhoudende klinische aandoeningen (bijv. sepsis van de wonde) en de verdeling van occlusieve PAV dat de ledemaat aantast.

Patiënten met CLTI hebben een wijdverbreide ziekte die ten minste 2 niveaus van aorto-iliacale, femoro-popliteale of onder de kniesegmenten treft. Patiënten met DM en chronische nierziekte (in het Engels Chronic Kidney Disease (CKD)) hebben een verhoogde neiging tot diffuse verkalkte ziekte die de infrapopliteale en pedaa slagaders aantast. Er zijn beperkte gegevens die open chirurgische revascularisatie vergelijken met endovasculaire technieken, maar de laatste heeft aan populariteit gewonnen vanwege de vergelijkbare veiligheid van de procedure, kortere opnameduur in het ziekenhuis en kwetsbaarheid van de patiënten.

Endovasculaire technieken worden veel gebruikt in de aorto-iliacale en femoropopliteale slagaders. Patiënten met CLTI hebben echter meestal behandeling nodig van verstopte slagaders onder de knie waar endovasculaire therapieën minder succesvol waren in het behouden van de doorgankelijkheid. Percutane ballonangioplastiek (PTA) blijft de belangrijkste techniek. Een meta-analyse van infrapopliteale angioplastiek voor de behandeling van CLI toonde een primaire doorgankelijkheid van 1 en 36 maanden van 77,4% en 48,6%. De resultaten zijn slechter bij een complexe ziekte met laesies langer dan 8 cm met een 3 maanden doorgankelijkheid van slechts 31%. Stents worden in het algemeen voornamelijk gebruikt als reddingsmiddel voor de behandeling van hooggradige restziekte na PTA. Een gerandomiseerde klinische studie die PTA vergeleek met een met paclitaxel gecoate ballon liet geen doorgankelijkheidsvoordeel zien, maar identificeerde wel een signaal in de richting van hogere amputatie na gebruik van de paclitaxel-gecoate ballon. Patiënten met nierfalen hebben meestal een ziekte die verkalkt en perifeer is, die de tibiale en pedaa slagaders aantast en een succesvolle revascularisatie bemoeilijkt. Hoewel een zekere mate van nierfalen vaak voorkomt bij de volwassen populatie, zijn patiënten met ernstige CKD in het algemeen ofwel uitgesloten van grote onderzoeken ofwel niet afzonderlijk geanalyseerd. De

beschikbare gegevens suggereren dat PTA bij patiënten met CKD resulteert in een hogere mortaliteit en slechtere klinische resultaten, waaronder amputatie.

De meeste goedgekeurde geneesmiddelaafgevendende ballons (in het Engels, Drug Coated Balloons (DCB's)) gebruiken Paclitaxel als het anti-restenotische geneesmiddel. Een alternatief voor Paclitaxel is Sirolimus, maar tot op heden zijn er slechts twee Sirolimus DCB's met CE-markering (de MedAlliance SELUTION SLR en Concept Medical's Magic Touch).

Paclitaxel heeft de overhand in DCB's vanwege de grotere stabiliteit en het gemak van balloncoating in vergelijking met Sirolimus. Beide geneesmiddelen hebben verschillende anti-restenotische werkingsmechanismen en verschillende veiligheidsprofielen. Paclitaxel wordt snel geabsorbeerd en heeft lange weefselretentie-eigenschappen. Daarentegen is de absorptie van Sirolimus-weefsel traag en verspreidt het geneesmiddel zich door de gehele arteriële wand waar het verdunt tot subtherapeutische niveaus, tenzij Sirolimus gedurende een bepaalde periode continu wordt toegediend.

Sirolimus wordt beschouwd als cytostatisch en daarom minder toxisch dan geneesmiddelen die later in de celcyclus werken, zoals Paclitaxel, wat resulteert in een breder therapeutisch bereik met een drie orden van grootte hogere veiligheidsmarge. Vanwege de potentie van Sirolimus is slechts een kleine hoeveelheid nodig om een **antiproliferatief effect te bereiken. In vitro-onderzoeken hebben vastgesteld dat een concentratie van 1 ng/ml voldoende is om DNA-synthese en celgroei te remmen. Bovendien is Sirolimus een van de meest gebruikte geneesmiddelen toegepast op geneesmiddelaafgevendende stents (in het Engels Drug Eluting Stents (DES)) voor de preventie van kransslagaderrestenose. De eerste patiënt met coronaire hartziekte (in het Engels, Coronary Artery Disease, CAD) werd in 1999 behandeld met een Sirolimus-afgevendende stent (CYPHER Sirolimus-eluting coronaire stent, Cordis). Sindsdien is de CYPHER Sirolimus-afgevendende coronaire stent gebruikt bij bijna 4 miljoen patiënten wereldwijd. Het heeft consequent bewezen laat verlies in lumendiameter te beheersen bij alle vaatgroottes en bij een brede patiëntenpopulatie, zelfs bij de meest complexe soorten patiënten zoals patiënten met diabetes en acuut myocardiinfarct, en heeft een bewezen veiligheidsprofiel tot 10 jaar. De belangrijkste eigenschappen van de twee anti-restenot

Doel van het onderzoek

Het aantonen van de superieure werkzaamheid en equivalente veiligheid van de SELUTION SLR* 014 geneesmiddelaafgevendende ballon vergeleken met standaard ballonangioplastiek (met ballon zonder coating) bij de behandeling van perifeer arterieel vaatlijden (PAV) van de arteriën onder de knie in patiënten met chronische bedreigende ischemie van het been.

Onderzoeksopzet

Deze prospectieve, multicenter, enkelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde, klinische studie naar superioriteit zal tot 376 gerandomiseerde proefpersonen en tot 100 geregistreerde proefpersonen in de Verenigde Staten (VS) inschrijven op tot 60 locaties in de VS, Europa, Nieuw-Zeeland en Azië. Minimaal 50% van de gerandomiseerde proefpersonen zal worden ingeschreven in de VS.

Gerandomiseerd cohort:

Maximaal 376 proefpersonen die aan alle inclusiecriteria voldoen, worden 1:1 gerandomiseerd (gestratificeerd op basis van de locatie van inschrijving en het gebruik van aanvullende laesiepreparaten) naar een van de twee behandelingsgroepen:

- Interventie - behandeling met de SELUTION SLR 014 DEB
- Controle - behandeling met een in de handel verkrijgbare PTA (ongecoate ballon).

Randomisatie vindt plaats na succesvolle behandeling van een significante ($\geq$ 50% diameterstenose) instroomlaesie en succesvolle draadoversteek en laesiepreparatie van de BTK-doellaesie. Behandeling van de instroomlaesie kan worden uitgevoerd met elk in de handel verkrijgbaar niet-DCB, niet-drug eluting stent (DES)-apparaat of met de SELUTION SLR 018 DEB.

Proefpersonen krijgen klinische follow-up in het ziekenhuis en na 30 dagen, 6 maanden, 12 maanden, 2 en 3 jaar; als laatste redmiddel, als de proefpersoon niet naar de locatie kan reizen, moet er een telefonische follow-up worden uitgevoerd om alle beschikbare gegevens te verzamelen. Telefonische follow-up zal worden uitgevoerd na 4 en 5 jaar om de sterfte door alle oorzaken te beoordelen. Angiografische beeldvorming moet bij alle proefpersonen na 6 maanden worden uitgevoerd, en duplex echografie (DUS) moet bij alle proefpersonen na 6 en 12 maanden worden uitgevoerd. Follow-up van beeldvorming moet worden uitgevoerd nadat de klinische follow-up van 6 maanden heeft plaatsgevonden. Opmerking: Computer Tomografie Angiografie (CTA) of Magnetische Resonantie Angiografie (MRA).

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patienten die deelnemen aan dit onderzoek zijn geselecteerd omdat ze een ballonangioplastiek procedure dienen te ondergaan. De primaire en secundaire eindpunten worden na de procedure gedurende 3 jaar gevolgd. Mortaliteit ongeacht de oorzaak wordt na de procedure gedurende 5 jaar gevolgd.

Inschatting van belasting en risico

Potentiële risico's verbonden aan de SELUTION 014 DEB zijn de risico's die verband houden met het uitvoeren van PTA-procedures voor de behandeling van perifere arteriële laesies, het gebruik van de SELUTION 014 DEB als PTA-ballonkatheter en de toediening van Sirolimus. Er zijn beperkte

gepubliceerde gegevens beschikbaar voor de specifieke risico's die gepaard gaan met het gebruik van Sirolimus DEB's en daarom is het risico dat hieronder wordt weergegeven gebaseerd op vergelijkbare technieken, alternatieve therapieën of producten van concurrenten.

1. Uitvoeren van PTA-procedures

De mogelijke risico's die verband houden met het uitvoeren van PTA-procedures voor de behandeling van perifere slagaderlaesies omvatten, maar zijn niet beperkt tot:

- Allergische reactie op contrastmiddel, anticoagulantia en antibloedplaatjes
- Amputatie/verlies van ledemaat
- Aneurysma of pseudo-aneurysma
- Arterioveneuze (AV) fistel
- Aritmieën
- Dood
- Embolisatie
- Koorts
- Hematoom
- Bloeding, incl. bloeding op de prikplaats
- Hypotensie/hypertensie
- Langere proceduretijd/extra interventies
- Ontsteking
- Occlusie
- Pijn of gevoeligheid

Pneumothorax of hemothorax

- Nierfalen
- Sepsis/infectie
- Schok
- Hartinfarct
- Trombose
- Bloedvatdissectie, occlusie, perforatie, terugslag, restenose, ruptuur of spasme

2. Gebruik van SELUTION 014 DEB

De mogelijke extra risico's die verband houden met het gebruik van de SELUTION SLR* 014 DEB als PTA-ballonkatheter omvatten, maar zijn niet beperkt tot:

- Allergische reactie op onderdelen van de ballonkatheter
- Losmaken van onderdelen van de ballonkatheter
- Embolisatie van ballonkathettermateriaal
- De ballonkatheter werkt niet zoals bedoeld (opblazen/leeglopen/ophalen)
- Falen van de ballonkatheter om de laesie te bereiken of over te steken
- Breuk of gaatje van de ballon

Risico's verbonden aan de SELUTION SLR* 014 DEB werden geïdentificeerd en geëvalueerd met behulp van een FMEA-benadering in overeenstemming met EN ISO 14971:2012, Medische hulpmiddelen - Toepassing van risicobeheer op medische hulpmiddelen.

De risicobeheeranalyse werd voltooid door de gevaren te identificeren en de

waarschijnlijkheid en ernst in te schatten van risico's die verband houden met energiegevaaren, biologische gevaaren, milieugevaaren en gevaaren die voortvloeien uit functioneel falen, onderhoud, veroudering en aanzienlijk misbruik. Tijdens de ontwikkeling en preklinische tests van de SELUTION SLR* 014 DEB is er alles aan gedaan om deze risico's tot een minimum te beperken. Daarom wordt aangenomen dat de risico's voor dit type apparaat tot een zo laag mogelijk zijn teruggebracht, zonder afbreuk te doen aan het beoogde doel en gebruik.

3. Toediening van Sirolimus

De mogelijke risico's die verband houden met de toediening van Sirolimus omvatten, maar zijn niet beperkt tot:

- Abnormale leverfunctietesten
- Bloedarmoede
- Artralgie
- Diarree
- Hypercholesterolemie
- Overgevoeligheid, waaronder anafylactische/anafylactoïde reacties
- Hypertriglyceridemie
- Hypokaliëmie
- Infecties
- Interstitiële longziekte
- Leukopenie
- Lymfoom en andere maligniteiten
- Trombocytopenie

De hierboven genoemde mogelijke risico's houden verband met de orale toediening van Sirolimus in aanzienlijk hogere doses dan wat door de SELUTION SLR* 014 DEB lokaal aan de slagaderwand zou worden afgegeven. Bovendien worden door de lage dosering en lokale toediening geen significante farmacologische interacties verwacht.

Er zijn geen gegarandeerde voordelen van deelname aan deze studie.

In dit klinische onderzoek zullen alle proefpersonen een intensievere medische follow-up hebben in vergelijking met de standaardpraktijk, wat gunstig kan zijn voor de klinische resultaten op lange termijn van studiedeelnemers.

Bovendien kan informatie die is verkregen door het uitvoeren van dit onderzoek nuttig zijn voor anderen met dezelfde medische aandoening.

Contactpersonen

Publiek

MedAlliance LLC

4 Jenner Suite 180/190

Irvine 92618
US

Wetenschappelijk

MedAlliance LLC

4 Jenner Suite 180/190
Irvine 92618
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)

KLINISCHE INCLUSIECRITERIA

1. Leeftijd van de proefpersoon is ≥ 18 jaar, of ouder, afhankelijk van lokale regelgeving.
2. Levensverwachting van de proefpersoon is ≥ 1 jaar.
3. De proefpersoon heeft gedocumenteerde chronische ledemaatbedreigende ischemie in de target-ledemaat van Rutherford-categorie 4, 5 of 6 en symptomen met een duur van > 2 weken.
4. De proefpersoon is bereid en in staat tot het geven van schriftelijke geïnformeerde toestemming en tot het volgen van de onderzoeksprocedures en de vereiste opvolgingsevaluaties.
5. Alleen voor vrouwelijke proefpersonen: Vrouwelijke proefpersonen die kinderen kunnen krijgen, mogen geen borstvoeding geven, moeten ≤ 7 dagen voor de procedure een negatieve zwangerschapstest hebben, en moeten bereid zijn om gedurende 24 maanden na de behandeling effectieve anticonceptie te gebruiken.

ANGIOGRAFISCHE INCLUSIECRITERIA

1. De targetlaesie(s) moet(en) distaal van het tibiaplateau liggen en boven de tibiotallaire gewrichtslijn, in de arteriën onder de knie. Er is geen limiet aan de totale lengte van de targetlaesie(s). Twee in lijn liggende stenosegebieden worden gezien als aparte laesies wanneer a) er 2 cm normaal uitziende arterie tussen ligt, en b) minimaal 1 cm van de normaal uitziende arterie niet wordt behandeld. In andere gevallen moeten de laesies worden beschouwd als één enkele laesie, en moet het gehele segment worden behandeld met de toegewezen hulpmiddelen. Als er meerdere SELUTION* SLR DEB's worden gebruikt, is de totaal toegestane dosis bij het optellen van de medicatiedoses van elke individuele ballon $\leq 7065 \mu\text{g}$ per patiënt.
2. Voor elke targetlaesie is de doorstroom uit de distale arteria tibialis en de voet patent (gedefinieerd als $< 50\%$ stenose van de gerelateerde distale arteria tibialis en uitstroomarteriën van de voet).
3. De referentiediameter van elk targetvat is $\geq 2 \text{ mm}$ en $\leq 4 \text{ mm}$.
4. Arteriële inflow (ipsilaterale arteria iliaca communis, arteria iliaca externa, arteria femoralis communis en arteria profunda femoris, arteria femoralis superficialis en arteria poplitea proximaal van het tibiaplateau) is vrij van $\geq 50\%$ stenose en dit is bevestigd met angiografie.
 - a) Als $\geq 50\%$ stenose van de inflow van de arteria iliaca communis, arteria iliaca externa, arteria femoralis superficialis of proximale arteria poplitea wordt gevonden, moet deze tijdens de initiële procedure succesvol worden behandeld.
 - b) Succesvolle behandeling van de inflow-laesie ($\leq 30\%$ residuele stenose, geen distale embolisatie en geen dissectie van graad C of groter) moet, voorafgaand aan predilatatie en randomisatie van de targetlaesies onder de knie, worden bevestigd met angiografie.
5. Voorafgaand aan de randomisatie moet voor alle targetlaesies succesvolle predilatatie (gedefinieerd o.b.v. $\leq 30\%$ residuele stenose, geen distale embolisatie en geen dissectie van graad C of groter) zijn bereikt met een niet-gecoate PTA-katheter passend bij de diameter van het referentievat.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

KLINISCHE EXCLUSIECRITERIA

1. De proefpersoon heeft een mislukte POBA-interventie van de targetlaesie(s) ondergaan in de 3 maanden voor de initiële procedure.
2. De proefpersoon heeft binnen 14 dagen voor de initiële procedure een chirurgische of endovasculaire procedure ondergaan, of staat binnen 30 dagen na de initiële procedure ingepland voor een chirurgische of endovasculaire procedure, met uitzondering van:
 - a) diagnostische angiografie voorafgaand aan de initiële procedure
 - b) vóór de randomisatie afgeronde behandeling van aandoening van de contralaterale iliaca en/of behandeling van inflowlaesie van de betreffende ledemaat

c) geplande amputatie van teen/tenen van de betreffende ledemaat op falangeaal niveau

d) debridement van een voetwond

3. De proefpersoon heeft infra-inguinale laesie in het contralaterale been die behandeling vereist bij de initiële procedure, of een geplande behandeling 14 dagen voorafgaand aan de initiële procedure of binnen 30 dagen na de initiële procedure.

4. De proefpersoon staat ingepland voor een grote amputatie van één van de benen.

5. De proefpersoon heeft eerder een grote amputatie ondergaan van de ipsilaterale extremiteit.

6. De proefpersoon verdraagt geen duale antitrombotische therapie.

7. De proefpersoon heeft binnen een jaar voorafgaand aan de initiële procedure een niet-coronaire arteriële behandeling gehad met een geneesmiddelgecoate of geneesmiddelaafgevend ballon/stent/ander hulpmiddel op limus-basis.

8. De proefpersoon is eerder met een DCB, DES of BMS behandeld aan de huidige targetlaesie(s).

9. De proefpersoon heeft bekende overgevoeligheid of allergie voor sirolimus of andere farmacologische stoffen (zoals contraststof, heparine, bivalirudine) die voor de procedure nodig zijn, en deze overgevoeligheid/allergie kan niet adequaat worden behandeld met premedicatie.

10. De proefpersoon heeft in de 3 maanden voor de initiële procedure een CVA of myocardiinfarct gehad.

11. De symptomen aan de target-ledemaat van de proefpersoon zijn minder dan 14 dagen voor de initiële procedure begonnen (acute ischemie van de ledematen).

12. De proefpersoon heeft eerder een arteriële bypassoperatie van de target-ledemaat ondergaan (m.u.v. arteria iliaca).

13. De proefpersoon heeft een niet-atherosclerotische aandoening aan de target-ledemaat (inclusief aneurysma, vasculitis, thromboangiitis obliterans)

14. De proefpersoon heeft (een) targetlaesie(s) waarvoor (voor)behandeling met alternatieve therapieën nodig is, zoals trombolyse, trombusaspiratie, een cutting/scoring/contoured ballon, stenting, laser, cryoplastie, brachytherapie, intravasculaire lithotripsie of een re-entry-hulpmiddel.

15. De proefpersoon heeft (een) targetlaesie(s) die via de voet moet(en) worden behandeld.

16. De proefpersoon heeft (een) targetlaesie(s) die via de arteriën van de bovenste extremiteiten moet(en) worden benaderd.

17. De proefpersoon heeft uitgebreid weefselverlies dat alleen kan worden behandeld met complexe voetreconstructie of niet-traditionele transmetatarsale amputaties. Hieronder vallen proefpersonen met:

a) osteomyelitis waarbij de metatarsaalkop(pen) is/zijn betrokken en het gebied proximaal hieraan

b) alle hielwonden of wonden waarbij de calcaneus betrokken is

c) wonden die beschouwd worden als neuropathisch of niet-ischemisch van aard

d) wonden die bedekt moeten worden met een flap of die complexe wondbehandeling vereisen voor grote zachteweefseldefecten

e) wonden van volledige huiddikte op het dorsum van de voet met blootliggende

pees of bot

f) veneuze of gemengde wonden.

18. Hypercoagulabele toestand of ziekte van de patiënt, of coagulopathie, waaronder trombocytentelling van minder dan 100.000 per microliter.

19. De proefpersoon heeft een systemische infectie (WBC > 12.000 en febriel).
(Opmerking: inclusie is toegestaan na succesvolle behandeling van de infectie waarbij leukocytose en/of koorts zijn opgelost.)

20. Er is bekend dat de proefpersoon immuungecompromitteerd is (bijv. HIV, SLE) of wordt behandeld met immunosuppressiva.

21. De proefpersoon krijgt (of staat ingepland voor) kankerbehandeling met chirurgie, chemotherapie of radiotherapie, of heeft een metastatische maligniteit.

22. De proefpersoon heeft acute nierinsufficiëntie die bevestigd is met 50% toename van serumcreatinine binnen 48 uur voor de procedure en/of verminderde urineproductie.

23. Proefpersoon met niertransplantatie.

24. De proefpersoon heeft zuurstofafhankelijke COPD.

25. De proefpersoon heeft congestief hartfalen van NYHA-klasse IV.

26. De proefpersoon heeft instabiele angina pectoris.

27. De proefpersoon is bedlegerig.

28. De proefpersoon heeft een body mass index (BMI) < 18.

29. De proefpersoon neemt momenteel deel aan een ander onderzoek naar een experimenteel medicijn of hulpmiddel, waarbij de opvolging voor het primaire eindpunt nog niet is afgerond.

30. Er is sprake van andere anatomische, medische, sociale of psychologische omstandigheden waardoor de proefpersoon volgens de onderzoeker beperkt kan worden in zijn/haar deelname aan het klinische onderzoek en/of in het nakomen van de vereisten voor de opvolging.

31. De proefpersoon is niet in staat om geldige, schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven voor deelname aan het onderzoek (onderzoeksdeelnemers kunnen geen toestemming laten geven door een wettelijk vertegenwoordiger of familielid).

ANGIOGRAFISCHE EXCLUSIECRITERIA

1. Aanwezigheid van een eerder geplaatste stent in een of meer targetvaten, met uitzondering van:

a. Targetlaesie bevindt zich ≥ 30 mm van de stent, EN

b. $\leq 30\%$ in-stent-restenose

2. Targetlaesie kan niet worden gepasseerd.

3. Residuele stenose > 30%, distale embolisatie of een dissectie van graad C of groter na predilatatie van de targetlaesie.

4. Intra-arteriële trombus, trombo-embolie of athero-embolie in de target-ledemaat, opgemerkt bij initiële diagnostische angiografie of na de behandeling van de inflow-laesie.

5. Er is behandeling vereist van de tibiale arteriën distaal van de tibiotatale gewrichtslijn of van de arteriën van de voet.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-05-2022
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	SELUTION SLR 014 Geneesmiddelaafgevend ballon
Registratie:	Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	23-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2025
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	NCT05055297
CCMO	NL79168.000.21