

INFORME DEL ESTUDIO ABIERTO DE eficacia y seguridad HEBERPROT-P, 75 µg para el tratamiento de pacientes con úlceras tróficas de pie diabético (estudio no intervencionista)

Nombre del patrocinador/compañía: BC Farma B.V. (Países Bajos)

Nombre del medio medicinal terminado: Heberprot-P

Nombre del ingrediente activo: Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante

Título de la investigación: Estudio abierto de la efectividad y seguridad del Heberprot-P, 75 µg, liofilizado para inyecciones para el tratamiento de pacientes con úlceras tróficas del pie diabético.

(Estudio sin intervención)

Centro(s) de investigación: El estudio fue realizado en 4 centros clínicos de Ucrania

Período del estudio:

— Primera visita del primer paciente: 8 de octubre del año 2013.

- Última visita del último paciente: 20 de enero del año 2014.

Fase de desarrollo: IV

Objetivos del estudio:

Objetivo principal de la evaluación del efecto del Heberprot-P en la formación del tejido de granulación en el lugar de la úlcera del pie en los enfermos de diabetes mellitus, mediante la determinación del % de pacientes que al final del tratamiento tienen respuesta total al tratamiento, es decir, la formación del tejido de granulación que cubre > 75 % del área total de la úlcera.

Objetivos secundarios:

1. La determinación de la velocidad de formación del tejido de granulación en el área del pie en los enfermos de diabetes mellitus después del tratamiento con el preparado Heberprot-P.

2. La evaluación del efecto del preparado Heberprot-P en el cierre total de la lesión.

3. La evaluación de la seguridad del preparado Heberprot-P para el tratamiento de pacientes con úlceras tróficas del pie diabético.

Diseño del estudio: estudio multicéntrico, abierto, no comparativo, sin intervención.

Cantidad de pacientes: 30 pacientes

Criterios de exclusión:

1. Área de la úlcera < 1 cm¹.

2. Nivel de hemoglobina < 100 g/l

3. Nivel de HbA1c > 11 %.

4. Presencia en el área de la úlcera de uno de los siguientes signos clínicos de los procesos infecciosos: olor de putrefacción de la lesión, hipertermia local, presencia de secreciones purulentas de la lesión, dolor al palpar la lesión.

5. Confirmación de la presencia de osteomielitis con los resultados de la investigación radiológica.

6. Artropatía de Sharko aguda o artropatía de Sharko deformante crónica severa:

— artropatía de Sharko aguda: edema doloroso con enrojecimiento y hipertermia local en el caso de la neuropatía diabética;

1 Ulceración profunda con área > 1 cm², limitada con los tejidos blandos, con los signos claros de los procesos infecciosos o isquemia crítica de las extremidades inferiores.

— artropatía de Sharko deformante severa — deformación prolongada del tipo de pie-balancín.

7. En los antecedentes — tumor maligno.
8. Hipertensión arterial severa, no controlada.
9. Infarto del miocardio durante los últimos 3 meses, estenocardia inestable o insuficiencia cardíaca de clase funcional IV (Asociación de cardiología de Nueva York).
10. Coma diabético o cetoacidosis diabética.
11. Insuficiencia renal clínicamente significativa: nivel de creatinina $> 200 \mu\text{mol/l}$ y/o oligoanuria.
12. Enfermedades autoinmunes (enfermedad sistémica del tejido conjuntivo, vasculitis sistémica), a excepción de diabetes mellitus tipo 1.
13. Cualquiera otra enfermedad (incluyendo los trastornos psíquicos) o estado clínicos que según el criterio del investigador pueden influir en la capacidad del paciente de participar en la investigación y recibir el medicamento.
14. Hipersensibilidad al Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante o cualquier otro componente del producto.
15. Embarazo o período de lactancia.
16. Tratamiento con los glucocorticoesteroides o con otros preparados inmunosupresores durante los últimos 30 días antes de ser incluido en la investigación.
17. Uso de cualquier preparado en estudio durante los 30 días anteriores a ser incluido en la investigación.

Definición de los criterios para la interrupción de la participación en la investigación:

1. Respuesta total al tratamiento — cierre del 100% de la superficie de la úlcera con el tejido de granulación.
2. La lesión ya está preparada para cubrirla con el trasplante de piel (granulación en $> 75 \%$ del área de la úlcera).
3. Granulación excesiva. Presencia del tejido de granulación que sobresale de los límites de la superficie de la úlcera.
4. El paciente desiste de recibir el tratamiento.
5. Falta de respuesta al tratamiento — el cierre de la superficie de la úlcera con el tejido de granulación no excede del 0-25 % del tamaño inicial (después del día 21 del tratamiento).

6. Indicaciones para amputación mayor.

El preparado de estudio y el preparado de referencia.

El preparado de estudio: todos los sujetos que cumplían los criterios de inclusión/exclusión recibían el Heberprot-P (Factor de Crecimiento Epidérmico Humano Recombinante).

Heberprot-P se administra en el área de la úlcera en el pie con la dosis de 0,075 mg. Esta investigación no incluía el preparado de referencia.

Métodos estadísticos.

Fueron recogidos los datos demográficos de todos los pacientes, incluidos en la investigación.

El análisis de la efectividad del Heberprot-P se realizó solamente en el caso de aquellos pacientes que recibieron, aunque sea, una dosis del preparado medicinal estudiado y que fueron sometidos al menos a una evaluación de la variable principal de efectividad después de la prescripción del tratamiento (población, tomando en cuenta el tratamiento administrado).

El análisis de la seguridad se realizó para todos los pacientes, incluidos en la investigación, que recibieron aunque sea una dosis del preparado estudiado.

Las variables de efectividad y de seguridad/tolerancia fueron presentadas, aplicando la estadística descriptiva.

Las variables cuantitativas se caracterizan con los valores de la media, desviaciones estándar (80), con los valores medios, mínimos y máximos, los rangos y cuánticos.

Para las variables cualitativas fueron utilizados los parámetros absolutos y relativos.

La estadística descriptiva de los valores iniciales de los parámetros, los valores de los parámetros en las visitas, sus variaciones absolutas y relativas (en relación a los valores iniciales) en el proceso del tratamiento fueron presentados en las visitas.

Las características demográficas e iniciales se determinan como los datos de la pesquisa (visita 0).

Las variaciones se determinan con relación a los datos iniciales, definidos como datos en el día 0 (visita 1)

Los resultados resumidos son las conclusiones.

Resultados de efectividad.

— La aplicación intralesional del Heberprot-P a los enfermos de diabetes mellitus con úlceras en el pie mejoró significativamente el estado de la úlcera (aumento de la formación del tejido de granulación y también la disminución del área de la úlcera en comparación con la inicial).

— Al final del tratamiento la respuesta total (cierre con el tejido de granulación $> 75\%$) del área de la úlcera) fue registrada en 26 de 29 pacientes (89,7 %) y la respuesta parcial — en 3 pacientes restantes (10,3 %). La aplicación del preparado Heberprot-P aumentó significativamente el área de la úlcera, cubierta con el tejido de granulación, el aumento en la parte media del cierre fue del 45,3 %. Al final de la investigación el aumento en la parte media del cierre fue del 80 %.

—La formación activa del tejido de granulación fue evidente aún durante la segunda semana del tratamiento: en la visita 2 el 37,9 % de los pacientes tenían respuesta total. El tiempo medio calculado para lograr la respuesta total (el análisis de Kaplan — Meir) fue igual a 21 días.

— La disminución del área de la úlcera trófica se observó durante la semana 8 del tratamiento con el preparado Heberprot-P. La diferencia entre los valores máximos de las áreas de las úlceras es igual a 39,7 cm² entre las medias — 8.8 cm²

— Al final de la investigación la cicatrización completa de la úlcera fue lograda en 21 de 29 pacientes (72,4%).

—Se registró la ausencia de amputaciones de las extremidades inferiores durante la investigación en enfermos de diabetes mellitus que recibieron Heberprot-P.

Resultados de seguridad

— En la investigación no se obtuvieron resultados de seguridad no previstos. El perfil de seguridad concuerda con el perfil, anteriormente conocido para Heberprot-P, aplicado en las poblaciones de pacientes similares.

— En total los eventos adversos (EA) fueron registrados en 7 de los 29 pacientes (24,1 %).

— La frecuencia de los efectos adversos no fue significativamente mayor a la observada en las otras investigaciones. El dolor en el lugar de la inyección, hipertermia y aumento de la temperatura del cuerpo fueron EA registrados más frecuentemente, cada uno de los eventos fue registrado en 2 de los 29 pacientes (6,9 %). Se observaron ardor, infecciones locales y temblor.

Para ver la versión completa del artículo, por favor, [entre](#) o [regístrese](#).

Diagnóstico y principales criterios de inclusión

Criterios de inclusión.

1. Pacientes de sexo femenino y masculino en edad de 18 años y mayor con diabetes mellitus tipo I y 2 (nivel de HbA_{1c} $> 6,5$ y $< 11\%$).

3. Valor del índice maléolo- braquial (IMB) igual a: $0,6 < \text{IMB} < 1,3$.

4. El consentimiento informado por escrito debe ser firmado y fechado antes de la realización de cualquier procedimiento de la investigación.

5. Las mujeres en edad fértil deben dar su consentimiento para la aplicación de métodos anticonceptivos seguros (anticonceptivos orales, preservativos, diafragmas, esterilización de

mujeres y hombres o abstención total) durante toda la investigación.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ 2 (66) 2015

[Вернуться к номеру](#)

ОТЧЕТ О ПРОВЕДЕНИИ ОТКРЫТОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЭБЕРПРОТ-П, 75 МКГ, ЛИОФИЛИЗАТ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТРОФИЧЕСКИМИ ЯЗВАМИ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЕ (НЕИНТЕРВЕНЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Имя спонсора/Жанщина: БЦ Фарма Б.В. (Нидерланды)
Название готового лекарственного средства: Эберрот-П
Название активного ингредиента: рецибинативный человеческий эпидермальный фактор роста
Название исследования: Открытое исследование эффективности и безопасности Эберрот-П, 75 мкг, лиофилизат для инъекций для лечения пациентов с трофическими язвами при диабетической стопе. (Неинтервенционное исследование)
Исследователи/испытатели: данное исследование было проведено в 4 клинических центрах в Украине
Период исследования: — Первый визит первого пациента: 8 октября 2013 г. — Последний визит последнего пациента: 20 ноября 2014 г.
Фазы разработки: IV
Цели исследования: Основная цель: оценка воздействия Эберрот-П на формирование грануляционной ткани в месте язвы стопы у больных сахарным диабетом путем исследования процентного соотношения пациентов, которые в конце исследования показали полный ответ на лечение, то есть образование грануляционной ткани, покрывающей > 75 % общей площади язвы. Вспомогательные цели: 1. Определение скорости образования грануляционной ткани в области язвы стопы у больных сахарным диабетом после лечения препаратом Эберрот-П. 2. Оценка клиники препарата Эберрот-П на полное закрытие раны. 3. Оценка безопасности препарата Эберрот-П для лечения пациентов с трофическими язвами при диабетической стопе.
Дизайн исследования: многоцентровое открытое неинтервенционное неслепотное исследование
Количество пациентов: 30 пациентов
Дизайн и основные критерии для включения: Критерии включения: 1. Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 лет и старше с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа (уровень HbA _{1c} ≥ 6,5 и ≤ 11 %). 2. Глубокое язвенное поражение с площадью ≥ 1 см ² , ограниченное мягкими тканями без признаков инфекционных процессов или критической ишемии нижних конечностей. 3. Значение лейкоцитоз-фракционного индекса (LFI) составляет: 0,6 ± 0,08 и ≤ 1,3. 4. Пациентское информированное согласие должно быть получено и датировано до проведения какой бы то ни было процедуры исследования. 5. Женщины детородного возраста должны дать согласие на применение надежных методов контрацепции (стерильные контрацептивы, презервативы, диафрагма, стерилизация женщины или мужчины или постоянное воздержание) на протяжении всего исследования.

Для просмотра полной версии статьи, пожалуйста, [войдите](#) или [зарегистрируйтесь](#).

Рубрики: [Эндокринология](#)

Разделы: [Новости](#)

[Версия для печати](#)

Статья опубликована на с. 49-51

Имя спонсора/Компания: БЦ Фарма Б.В. (Нидерланды)
Название готового лекарственного средства: Эберпрот-П
Название активного ингредиента: рекомбинантный человеческий эпидермальный фактор роста
Название исследования: Открытое исследование эффективности и безопасности Эберпрот-П, 75 мкг, лиофилизат для инъекций для лечения пациентов с трофическими язвами при диабетической стопе. (Неинтервенционное исследование)
Исследовательский(-е) центр(-ы): данное исследование было проведено в 4 клинических центрах в Украине
Исследуемый период: — Первый визит первого пациента: 8 октября 2013 г. — Последний визит последнего пациента: 20 января 2014 г.
Фаза разработки: IV
Цели исследования Основная цель: оценка воздействия Эберпрот-П на формирование грануляционной ткани в месте язвы стопы у больных сахарным диабетом путем определения процентного соотношения пациентов, которые в конце исследования показали полный ответ на лечение, то есть образование грануляционной ткани, покрывающей > 75 % общей площади язвы. Вторичные цели: <ol style="list-style-type: none"> 1. Определение скорости образования грануляционной ткани в области язвы стопы у больных сахарным диабетом после лечения препаратом Эберпрот-П. 2. Оценка влияния препарата Эберпрот-П на полное закрытие раны. 3. Оценка безопасности препарата Эберпрот-П для лечения пациентов с трофическими язвами при диабетической стопе
Дизайн исследования: многоцентровое открытое неинтервенционное несравнительное исследование
Количество пациентов: 30 пациентов
Диагноз и основные критерии для включения Критерии включения: <ol style="list-style-type: none"> 1. Пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 лет и старше с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа (уровень HbA1c $\geq 6,5$ и ≤ 11 %). 2. Глубокое изъязвление с площадью ≥ 1 см², ограниченное мягкими тканями без явных признаков инфекционных процессов или критической ишемии нижних конечностей. 3. Значение лодыжечно-брахиального индекса (ЛБИ) составляет: $0,6 \leq \text{ЛБИ} \leq 1,3$. 4. Письменное информированное согласие должно быть подписано и датировано до проведения какой бы то ни было процедуры исследования. 5. Женщины детородного возраста должны дать согласие на применение надежных методов контрацепции (пероральные контрацептивы, презервативы, диафрагмы, стерилизация женщин или мужчин или половое воздержание) на протяжении всего исследования.

Критерии исключения:

1. Площадь язвы < 1 см².
2. Уровень гемоглобина < 100 г/л.
3. Уровень HbA1c > 11 %.
4. Наличие в месте язвы одного из следующих клинических признаков инфекционных процессов: гнилостного запаха раны, локальной гипертермии, гнойных выделений из раны, болезненности раны при пальпации.
5. Подтверждение остеомиелита по результатам рентгеновского исследования.
6. Острая артропатия Шарко или тяжелая хроническая деформирующая артропатия Шарко:
 - острая артропатия Шарко: безболезненная отечность с покраснением и локальная гипертермия в случае диабетической нейропатии;
 - тяжелая деформирующая артропатия Шарко — длительная деформация типа стопы-качалки.
7. В анамнезе — злокачественная опухоль.
8. Тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия.
9. Инфаркт миокарда в течение последних 3 месяцев, нестабильная стенокардия или сердечная недостаточность IV функционального класса (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация).
10. Диабетическая кома или диабетический кетоацидоз.
11. Клинически значимая почечная недостаточность: уровень креатинина > 200 мкмоль/л и/или олигоанурия.
12. Аутоиммунные заболевания (системная болезнь соединительной ткани, системные васкулиты), за исключением сахарного диабета 1-го типа.
13. Любая другая болезнь (в том числе психические расстройства) или клиническое состояние, которое, по мнению исследователя, может повлиять на способность пациента участвовать в исследовании и принимать исследуемый препарат.
14. Гиперчувствительность к рекомбинантному человеческому эпидермальному фактору роста или любому другому компоненту препарата.
15. Беременность или период лактации.
16. Терапия глюкокортикостероидами или другими иммуносупрессивными препаратами в течение последних 30 дней до регистрации в исследовании.
17. Использование любого исследуемого препарата в течение 30 дней до регистрации в исследовании.

Определение критериев для прекращения участия в исследовании:

1. Полный ответ на терапию — 100% покрытие язвенной поверхности грануляционной тканью.
2. Рана уже готова к покрытию кожным трансплантатом (грануляционный охват > 75 % площади язвы).
3. Избыточная грануляция. Наличие грануляционной ткани, которая выходит за границы язвенной поверхности.
4. Пациент отказывается от терапии.
5. Отсутствие ответа на терапию — охват язвенной поверхности грануляционной тканью не превышает 0–25 % начального размера (после 21-го дня лечения).
6. Показания к большой ампутации

Исследуемый препарат и препарат сравнения

Исследуемый препарат: все субъекты, отвечающие критериям включения/исключения, принимали Эберпрот-П (фактор роста эпидермальный рекомбинантный человеческий).

Эберпрот-П вводили в область язвы на стопе в дозе 0,075 мг. Это исследование не включало препарат сравнения

Продолжительность лечения: пациенты получали инъекции Эберпрот-П 3 раза в неделю вплоть до 8 недель

Критерии оценки**Оценка эффективности:**

- определяется процентное соотношение пациентов, которые полностью отвечают на терапию на 8-й неделе, это означает, что покрытие грануляционной тканью > 75 % от всей площади язвы;
- процент пациентов, демонстрирующих полное заживление язвенного поражения к концу исследования (12-я неделя): полное закрытие язвенной поверхности (с формированием рубцов), без выписки и без необходимости перевязки;
- время полного ответа;
- время полного заживления;
- количество и процент пациентов с ампутациями

Оценка безопасности:

- физикальное и неврологическое обследование;
- неблагоприятные явления, серьезные неблагоприятные явления;
- лабораторные исследования;
- основные показатели состояния организма

Статистические методы

Демографические данные были собраны у всех пациентов, включенных в исследование.

Анализ эффективности Эберпрот-П был проведен только для тех пациентов, которые получили хотя бы одну дозу исследуемого лекарственного препарата и подверглись хотя бы одной оценке первичной переменной эффективности после назначения лечения (популяция с учетом назначенного лечения).

Анализ безопасности был проведен для всех пациентов, включенных в исследование, которые получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата.

Переменные эффективности и безопасности/переносимости были представлены с использованием описательной статистики.

Количественные переменные характеризовались средними значениями, стандартными отклонениями (SD), средними, минимальными и максимальными значениями, рангами и квантилями.

Для качественных переменных были использованы абсолютные и относительные показатели.

Описательная статистика исходных значений параметров, значения показателей на визитах, их абсолютные и относительные (по отношению к исходным значениям) изменения в процессе лечения были представлены на визитах.

Демографические и исходные характеристики определяются как скрининговые (0-й визит) данные.

Изменения определяют от исходных данных, определяемых как данные в 0-й день (визит 1)

Обобщенные результаты — выводы

Результаты эффективности:

— Внутриочаговое введение Эберпрот-П больным сахарным диабетом с язвами стоп привело к значительному улучшению состояния язвы (увеличение образования грануляционной ткани, а также сокращение площади язвы по сравнению с начальной).

— В конце лечения полный ответ (покрытие площади язвы грануляционной тканью > 75 %) был зарегистрирован у 26 из 29 пациентов (89,7 %) и частичный ответ — у оставшихся 3 пациентов (10,3 %). Введение препарата Эберпрот-П привело к значительному увеличению площади язвы, покрытой грануляционной тканью: увеличение в средней части покрытия было 45,3 %. К концу исследования увеличение в средней части покрытия составляло 80 %.

— Активное формирование грануляционной ткани было видно еще во время второй недели лечения: во время 2-го визита 37,9 % пациентов имели полный ответ. Среднее расчетное время для достижения полного ответа (анализ Каплана — Мейера) составляло 21 день.

— Клинически значимое уменьшение площади трофической язвы наблюдалось в течение 8-й недели лечения препаратом Эберпрот-П. Разница максимальных значений площадей язв составляет 39,7 см², средних значений — 8,8 см².

— В конце исследования полное заживление язвы было достигнуто у 21 из 29 пациентов (72,4 %).

— Было зарегистрировано отсутствие ампутаций нижних конечностей в ходе исследования у больных сахарным диабетом, получавших Эберпрот-П.

Результаты безопасности:

— В данном исследовании не было выявлено непредвиденных результатов по безопасности. Профиль безопасности согласовывался с профилем, ранее известным для Эберпрот-П, используемым в аналогичных популяциях пациентов.

— В целом неблагоприятные явления (НЯ) были зарегистрированы у 7 из 29 пациентов (24,1 %).

— Частота побочных эффектов существенно не превышала таковую в других исследованиях. Боль в месте инъекции, гипертермия и повышение температуры тела были наиболее часто регистрируемыми НЯ: каждое НЯ регистрировалось у 2 из 29 пациентов (6,9 %). Наблюдались жжение, локализованные инфекции и тремор, каждый из которых регистрировался у 1 из 29 пациентов (3,4 %).

— Количество пациентов, у которых неблагоприятные явления классифицировались исследователями как безусловно связанные с Эберпрот-П, составляло 2 чел., и как возможно связанные — 5 пациентов. Эти неблагоприятные явления включали 2 события боли в месте инъекции, 2 — гипертермии, 1 — жжения, 1 — тремора и 1 — повышения температуры тела. Другой случай повышения температуры тела был классифицирован как не связанный с препаратом. Также 1 случай появления локализованной инфекции классифицировался как возможно связанный с приемом препарата.

— Большинство НЯ были легкими по степени тяжести: 7 пациентов сообщили об НЯ легкой степени, 2 больных — об НЯ умеренной степени, и никто не сообщил об НЯ тяжелой степени.

— Не было ни одного случая смерти пациента. Один пациент, который принимал участие в этом исследовании, имел серьезное неблагоприятное явление — локальную инфекцию язвы, которая расценивалась как возможно связанная с исследуемым препаратом. Впоследствии лечение исследуемым препаратом было прекращено, и пациент был госпитализирован. Пациент полностью выздоровел. Других пациентов, преждевременно прекративших прием Эберпрот-П из-за нежелательных явлений, зарегистрировано не было.

— В ходе исследования не было отмечено каких-либо существенных изменений в лабораторных анализах и жизненно важных показателях.

Дата составления отчета: 16 апреля 2015 г.