

Een fase III, dubbel geblindeerde, placebo-gecontroleerde, parallelle groep, internationale, multicenter onderzoek naar een 12 weken durende behandeling met trafermine 0,01% spray bij patiënten met diabetische voetulcus van neuropathische origine

Gepubliceerd: 25-02-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

Trafermine-spray is een nieuwe behandeling die wordt bestudeerd voor wondgenezing en dan vooral voor de behandeling van diabetische voetulcera. Wanneer trafermine op een wond wordt verstoven, stimuleert het de huid en bloedvaten om opnieuw te...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38005

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De TRANS-noord-studie

Aandoening

- Diabetescomplicaties

Synoniemen aandoening

diabetische voetulcer

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Olympus Biotech Europe SAS

Overige ondersteuning: Olympus Biotech Europe SAS

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: diabetische voetulcus, trafermine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Wondsluiting is gedefinieerd als waargenomen 100% re-epithelialisatie van het doel voetulcus, zonder exsudaten, bevestigd door een 2de medische evaluatie na 2 weken. De wondsluitingssnelheid is het aantal patiënten dat de wondsluiting haalt op een bepaald tijdstip tijdens de 12 weken durende dubbel-blinde behandelingsperiode.

Secundaire uitkomstmaten

- Vergelijkende evaluatie van de Trafermin 0.01% spray-groep met de placebo-groep betreffende de tijd nodig voor volledige wondsluiting.
- Vergelijkende evaluatie van de Trafermin 0.01% spray-groep met de placebo-groep rond absolute en relatieve wondoppervlakregressie en wondrandmigratie van de te behandelen diabetische voetulcus (gebruikmakend van Gilman's formule zie sectie 11.6.2) na 12 weken en na 24 weken, gebaseerd op planimetrie tracing.
- Vergelijkende evaluatie van de Trafermin 0.01% spray-groep met de placebo-groep omtrent het voorkomen van klinische infecties op de behandelde voet.

- Vergelijkende evaluatie van de Trafermin 0.01% spray-groep met de placebo-groep omtrent het aantal amputaties van de behandelde voet.
- Vergelijkende evaluatie van de Trafermin 0.01% spray-groep met de placebo-groep omtrent de frequentie van lokale chirurgische procedures.
- Vergelijkende evaluatie van de Trafermin 0.01% spray-groep met de placebo-groep omtrent de frequentie van het heropenen van de gesloten wonden 1, 2, 3 maanden na de bevestigde re-epithelialisatie.
- Het bijhouden van de wondsluitingstijd tot de heropening tot 3 maanden na de bevestigde re-epithelialisatie.
- Vergelijkende evaluatie van de Trafermin 0.01% spray-groep met de placebo-groep omtrent nieuwe wonden tot 6 maanden na de randomisatie
- Vergelijkende evaluatie van de Trafermin 0.01% spray-groep met de placebo-groep omtrent nieuwe wonden/wederkerende wonden tot 12 maanden na de randomisatie.
- Vergelijkende evaluatie van de variatie in hs CRP niveau*s tussen Trafermin 0.01% spray-groep en de placebo-groep na de 12 weken dubbel-blinde behandelingsperiode.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Diabetische Voet Ulcera (DFU) hebben een complexe pathofysiologie en zijn, meestal, zeer moeilijke wonden om te genezen. De meest voorkomende oorzaak van ulceraties zijn herhaaldelijke mechanische krachten door de manier van lopen, welke aanleiding geeft tot eelt, de belangrijkste pre-ulceratieve schade bij neuropatische voet. Het risico van een diabetespatiënt om tijdens zijn leven voet ulcera te ontwikkelen is gerapporteerd op 25% per jaar. Per jaar zijn meer

dan 1 miljoen mensen met diabetes genoodzaakt een amputatie van een ledemaat te ondergaan. Deze amputatie houdt een significante verhoging in van de morbiditeit en mortaliteit. De strategie voor het verbeteren van de genezing is gebaseerd op de behandeling van perifere arteriële ziekten, verlichten van regio's met druk (off-loading), agressieve wondexcisie van stoffen en controle van de infectie. Echter, afgezien van kleine, oppervlakkige en louter neuropathische diabetische voetulcera, blijft wondsluiting binnen 20 tot 24 weken, in de meeste gevallen, relatief slecht en herstelt slechts zelden meer dan 40 tot 50%. Tevens moet de diabetische voet worden beschouwd als een levenslange aandoening, aangezien het gehad hebben van een ulcus een enorm verhoogd risico geeft op het ontwikkelen van een nieuwe ulcus. Omwille van deze redenen en omwille van het risico op ernstige complicaties, is er een sterke behoefte aan efficiënte ondersteunende behandelingen. Daarom zijn er verschillende behandelingen onderzocht zoals groeifactoren, bio-engineerde huidvervangingen, extra- cellulaire matrix eiwitten en verscheidene andere producten. Groeifactoren spelen een rol doorheen het hele herstelproces. Ze treden op door zich te binden aan specifieke receptoren in het plasmamembraan van doelwitcellen, hierdoor activeren ze signaal transductie mechanismen. Op cellulair niveau komen groeifactoren tussen in de migratie van macrofagen, neovascularisatie, collageen synthese, fibroblast proliferatie, alsook finale re-epithelialisatie. Belangrijker, elke groeifactor werkt op verschillende cellijnen en deze interactie verbetert de genezing. Wanneer een normaal herstel proces moeilijk te bereiken is, is elke verbetering van het herstel proces door middel van groeifactoren nuttig. Fibroblast Groei Factoren (FGF) bestaan uit 2 types eiwit met verschillende iso-electrische punten op de basische en zure zijde: basisch (b-FGF) en zuur FGF. Humaan b-FGF is een enkelstrengig polypeptide zonder enige suikerketen. Zijn moleculair gewicht is rond 17 kDa en het heeft een hoge affiniteit voor heparine. b-FGF zou een versnelling geven van het herstel van wonden bij ratten, dit door het bevorderen van neovascularisatie, grannulatie en epithelialisatie. Trafermin is een recombinant humaan b-FGF; (originele ontwikkelingscode KCB-1), welke geproduceerd wordt door genetische manipulatie door middel van de Eschericia coli by Kaken Pharmaceuticals Co., Ltd. in Japan. Trafermin 0.01% spray (OTD-101) is een spray met recombinant humaan b-FGF aangegeven voor behandeling van drukulcera en andere huidulcera. In 2001 verkreeg Trafermin 0.01% in Japan de marketing autorisatie voor de behandeling van drukulcera en huidulcera (brandwonden en beenulcera). In 2008 verkreeg het product marketing autorisatie in Zuid-Korea. De verdere ontwikkeling van de Trafermin spray voor de Europese markt is gepland voor diabetisch ulcus, aangezien deze indicatie de meest ernstige is en de moeilijkst te behandelen.

Doel van het onderzoek

Trafermine-spray is een nieuwe behandeling die wordt bestudeerd voor wondgenezing en dan vooral voor de behandeling van diabetische voetulcera. Wanneer trafermine op een wond wordt verstoven, stimuleert het de huid en bloedvaten om opnieuw te groeien en versnelt het op die manier wondsluiting.

Trafermine is onderzocht bij personen met doorligwonden en bij personen met diverse soorten huidwonden, zoals brandwonden, zweren op het been, diabetische ulcera (wonde aan de voet als complicatie van diabetes) en zweren die na een operatie of ongeval kunnen ontstaan. De resultaten zijn bemoedigend; bijgevolg is het doel van deze studie te achterhalen of trafermine een zinvolle behandeling is voor een bepaalde soort diabetische voetulcus. Trafermine is sinds 2001 in Japan in de handel verkrijgbaar en wordt als behandeling voor diverse soorten wonden gebruikt.

Primaire doelstelling

Het aantonen van een superieur percentage voor wondsluiting van diabetische voetulcera (DFU*s) van neuropathische origine na een dagelijkse lokale behandeling van maximaal 12 weken met de trafermine 0,01% spray ten opzichte van placebo, als aanvulling op de beste lokale zorg. Wondsluiting wordt gedefinieerd als 100% re-epithelisatie van het te behandelen DFU, zonder exsudaten.

Secundaire doelstellingen

- Het bepalen van de tijd tot het bereiken van volledige wondsluiting.
- Het bepalen van absolute en relatieve regressie van het wondgebied en migratie van wondranden op basis van planimetrische registratie.
- Het bepalen van het incidentiepercentage voor klinische infecties op het te behandelen DFU.
- Het beoordelen van de veiligheid van de trafermine 0,01% spray.
- Het bepalen van het percentage amputaties van het te behandelen DFU.
- Het bepalen van de frequentie van lokale chirurgische ingrepen.
- Het bepalen van de handhaving van wondsluiting/tijd tot heropening tot 3 maanden na de waargenomen re-epithelisatie.
- Het bepalen van het opnieuw optreden/recidive van DFU gedurende maximaal 12 maanden.
- Het onderzoeken van biomarkers van wondvocht van het te behandelen gebied (alleen bepaalde centra).
- Het beoordelen van variaties in de spiegel van *high sensitive* C-reactief proteïne (hs-CRP).
- Het onderzoeken van het verband tussen enerzijds absolute en relatieve regressie van het wondgebied en anderzijds migratie van wondranden op basis van foto*s ten opzichte van planimetrische registratie.

Onderzoeksopzet

een internationale, dubbel geblindeerde, placebo-gecontroleerde, multicenter studie met parallelle groepen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten die schriftelijk geïnformeerde toestemming geven, worden voor de studie

gescreend. Geschikte patiënten worden opgenomen in een 2 weken durende inlooperperiode met placebo; tijdens deze periode wordt drukontlasting en de beste lokale zorg gegeven. Aan het einde van de inlooperperiode worden geschikte patiënten in gelijke aantallen gerandomiseerd voor een dubbel geblindeerde behandeling met trafermine 0,01% spray of placebospray, als aanvulling op drukontlasting en de beste lokale zorg. De dubbel geblindeerde behandelingsperiode wordt gedurende maximaal 12 weken voortgezet of totdat wondsluiting wordt bereikt (100% re-epithelisatie van het te behandelen DFU, d.w.z. uitsluitend de te behandelen wond, zonder exsudaten), waarbij de kortste periode doorslaggevend is. Na de laatste behandeling van de dubbel geblindeerde behandelingsperiode vindt er een follow-up plaats van maximaal 9 maanden: • primaire follow-up voor werkzaamheid en veiligheid - gedurende 3 maanden $\pm$ 2 weken vanaf de wondsluiting of week 12, waarbij wat het eerst voorvalt doorslaggevend is; • secundaire follow-up voor veiligheid - gedurende 6 maanden $\pm$ 1 maand na de primaire follow-up periode. Patiënten worden tijdens de dubbel geblindeerde behandelingsperiode met tussenperioden van 2 weken beoordeeld, tijdens de primaire follow-up periode met tussenperioden van 4 weken en tijdens de secundaire follow-up periode met tussenperioden van 3 maanden.

Inschatting van belasting en risico

Zie protocol paragraaf 6.3.7 Summary of the Schedule of Assessments pag 25-26

Contactpersonen

Publiek

Olympus Biotech Europe SAS

62, Quai Charles de Gaule
69006 Lyon
FR

Wetenschappelijk

Olympus Biotech Europe SAS

62, Quai Charles de Gaule
69006 Lyon
FR

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. Schriftelijke geïnformeerde toestemming geven om deel te nemen
2. Mannelijke of vrouwelijke patiënten van 18 jaar of ouder
3. Type 1 of 2 diabetes
4. Eén *full-thickness* DFU hebben sinds minstens 2 weken
5. DFU wondoppervlak van $\geq 0.9 \text{ cm}^2$ en $\leq 20 \text{ cm}^2$ bevestigd door de arts en wondoppervlak mag niet afgenomen zijn met meer dan 40% ten opzichte van selectiebezoek.
6. Geen blootstelling van het bot in de te behandelen voet
7. Neuropathie geconfirmeerd door verlies van protectieve sensibiliteit bij de monofilament test
8. Niet geïnfecteerde neuropathische voetulcer met:
 - ABPI op target been (>0.9 ; ≤ 1.3) of ABPI > 1.3 of TBPI op target voet ≥ 0.7 indien ABPI niet meetbaar is.
 - ABPI op target been (≥ 0.7 - ≤ 0.9) of ABPI is > 1.3 of TBPI op target voet < 0.7 , indien ABPI niet meetbaar is en een teenbloeddruk van $> 40 \text{ mmHg}$;
9. Gedurende de 2 weken run-in periode compliant zijn met off-loading en dagelijkse toediening van de placebo spray.
10. HbA1c $\leq 10\%$;
11. Target voetulcer $< 10\%$ zwart en ten minste 50% rood/roze op een colometrische schaal;
12. Target voetulcer graad A1 of A2 op de Texas wound classificatie of graad 1 of 2 volgens de Wagner classificatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Actieve Charcot voet of inactieve Charcot voet, als de behandelde diabetisch voetulcus niet voldoende kan worden ontlast.
2. Ulcera van niet-neuropathische oorsprong (bv, reumatoide, radiatie-gerelateerde, vasculitis-gerelateerde ulcera).
3. Aanwezigheid van een voetulcus (al dan niet op de behandelde voet) voor welke lokale of systemische antibiotica behandeling nodig is.
4. Bewijs van huidkanker in of aangrenzend aan het behandelde ulcus.

5. Een geïnfecteerd ulcus, gedefinieerd als een probleem zoals (maar niet beperkt tot) cellulitis, osteomyelitis, gangreen, of diepe weefsel infectie waarbij lokale of systemische antibiotica therapie nodig is.
6. Een andere wonde op dezelfde voet als het behandelde diabetische voetulcus. Patiënten met een andere wonde op hetzelfde lidmaat als de target voetulcer komen in aanmerking voor de studie op voorwaarde dat de wonde niet geïnfecteerd is en zich boven de enkel situeert.
7. Elke gediagnosticeerde actieve kwaadaardigheid die een algemene, lokale, chirurgische of bestralingstherapie vereist die ofwel nog steeds bezig is of plaats gehad heeft gedurende de laatste 6 maanden; of patiënten waarbij de behandeling is stopgezet omdat deze voor de patiënt ondraaglijk is, of patiënten die niet genezen zijn verklaard van hun kwaadaardigheid.
8. Morbide obesitas, met een Body Mass Index (BMI) ≥ 45 kg/m².
9. Klinisch significante medische aandoeningen, volgens de mening van de onderzoeker, die misschien een invloed hebben op de wondgenezing (bv. leverstoornis, patiënten met immunodeficiëntie).
10. Ernstig nierfalen, gedefinieerd als waarbij hemodialyse of peritoneale dialyse vereist is.
11. zwangere vrouwen
12. Een gelijktijdige behandeling met een hoge dosis orale of parentale corticosteroïden, gedefinieerd als een dagelijkse dosis van minstens 7.5mg prednisone of equivalent.
13. deelname aan een andere klinische studie binnen 3 maanden voorafgaand aan deze studie.
14. Huidige deelname aan een andere klinische studie.
15. Alcohol/drug misbruik in het afgelopen jaar
16. Gelijktijdige ernstige psychiatrische ziekte (inclusief ernstige depressieve stoornis)
17. gekende intolerantie voor het product
18. gekende non-compliance
19. patiënten waarbij de medicatie niet dagelijks kan aangebracht worden.
20. een andere conditie waardoor de arts denkt dat de patiënt ongeschikt is voor deelname aan de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 12-08-2011
Aantal proefpersonen: 50
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Trafermine
Generieke naam: Trafermine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-02-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-04-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-05-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-05-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-05-2011

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)
Goedgekeurd WMO Datum:	01-07-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-07-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-07-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)
Goedgekeurd WMO Datum:	04-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)
Goedgekeurd WMO Datum:	14-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)
Goedgekeurd WMO Datum:	30-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	IRB Nijmegen: Independent Review Board Nijmegen (Wijchen)

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
EudraCT	EUCTR2010-021015-16-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01217476
CCMO	NL35738.072.11