

Een Phase 3, gerandomiseerde, enkel-blind, gecontroleerd onderzoek van lokale fibrocaps in intra-operatieve chirurgische hemostase.

Gepubliceerd: 04-05-2012 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is om de superioriteit van Fibrocaps in combinatie met Spongostan of Spongostan alleen te onderzoeken in patiënten die een operatie ondergaan waarbij maatregelen gebaseerd op conventionele chirurgische technieken...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39278

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Finish-3

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen
- Weke delen therapeutische verrichtingen
- Vaataandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Leveroperatie, Leverresectie, spinale chirurgie, vaat operatie, weke delen chirurgie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ProFibrix

Overige ondersteuning: ProFibrix

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bloedstelping, chirurgie, Fibrin, sealant

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire Effectiviteit:

Het belangrijkste primaire eindpunt van het onderzoek voor conclusie over de superioriteit zijn gebaseerd op de TTH (Time to Hemostasis) bij gebruik van Fibrocaps in combinatie met Spongostan versus alleen Spongostan binnen de 5 minuten TTH beoordeling periode, bij de verschillende chirurgische ingrepen.

Secundaire uitkomstmaten

Werkzaamheid: TTH-gerelateerde eindpunten omvatten: beperkte gemiddelde TTH, en het aandeel van personen die binnen 3 en 5 minuten hemostase bereikt hebben in de behandelgroep binnen elke chirurgische indicatie. Extra eindpunten omvatten het gebruik van alternatieve hemostase middelen op het TBS, behoefte aan transfusies (RBC gebruik totaan Dag 29) en re-operatie in het TBS voor het bloeden complicaties per behandelingsgroep binnen elke chirurgische indicatie.

Veiligheid: algemene veiligheid, zoals bepaald door de incidentie, de ernst en de relatie van bijwerkingen, afwijkende laboratoriumwaarden, geschatte percentages van immunogeniciteit en post-operatie bloedingen, worden vergeleken

tussen behandelingsgroepen per chirurgische indicatie en overall.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het bedoelde voordeel van Fibrocaps applicatie in combinatie met Spongostan is ter ondersteuning van het stelpen van een bloeding, met name in situaties waar maatregelen gebaseerd op conventionele chirurgische technieken zoals hechtingen, afbinden of dichtschrœien niet effectief of niet praktisch is.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is om de superioriteit van Fibrocaps in combinatie met Spongostan of Spongostan alleen te onderzoeken in patienten die een operatie ondergaan waarbij maatregelen gebaseerd op conventionele chirurgische technieken zoals hechtingen, afbinden of dichtschrœien niet effectief of niet praktisch zijn.

Het secundaire doel van dit onderzoek is om verder de effectiviteit en de veiligheid te karakteriseren van Fibrocapste in combinatie met Spongostan of Spongostan alleen in patienten die een operatie ondergaan waarbij maatregelen gebaseerd op conventionele chirurgische technieken zoals hechtingen, afbinden of dichtschrœien niet effectief of niet praktisch zijn.

Onderzoeksofzet

Dit is een multicenter, gerandomiseerd, enkel geblindeerd, gecontroleerd onderzoek naar topische Fibrocaps bij intraoperatieve chirurgische hemostase. In totaal zullen er ongeveer 672 patienten in België, Nederland, het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten aan deze studie deelnemen. De patienten worden in twee behandelingsgroepen ingedeeld: Twee derde van de patienten wordt behandeld met Fibrocaps in combinatie met Spongostan en een derde van de patienten wordt behandeld met Spongostan alleen. Informed consent en Screening kunnen vanaf 30 dagen voorafgaand aan de operatie uitgevoerd worden. Patienten worden op dag 1 behandeld tijdens operatie en op dag 2 en 29 na de operatie gezien voor het opvolgen van de veiligheid.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De operatie zal volgens lokale standaard chirurgische procedures uitgevoerd worden. Patiënten worden gerandomiseerd in de actieve of in de controle groep (2:1). Patienten in de actieve groep zullen worden behandeld met Fibrocaps (aangebracht met of zonder Fibrospray) in combinatie met een gelatine spons. Patienten in de controle groep zullen

worden behandeld met alleen de gelatine spons. De Fibrospray wordt gebruikt bij lever en weke delen chirurgie en is optioneel voor vasculaire en spinale chirurgie. De fibrospray werkt via perslucht vanuit een centrale persluchtvoorziening op de OK of via een persluchttank. De fibrospray wordt via een drukregulator en een filter aangesloten. De Fibrocaps ampul wordt aangesloten op de fibrospray en met een afstand van 5cm op het wondgebied gesprayd. Bij spinale en vasculaire chirurgie met een kleiner wondgebied mag fibrocaps als dunne laag direct vanuit de ampul op het wondgebied aangebracht worden waarna het wondgebied afgedekt wordt met een gelatine spons (spongostan) en zachtjes aangedrukt wordt met een steriel gaas. Fibrocaps mag ook op de gelatine spons aangebracht worden, daarna aangebracht op het wondgebied, gevolgd door manuele druk met een steriel gaas. Om te kijken of er hemostase bereikt is wordt er vanaf het moment van de start van de behandeling elke 30 seconden het bloedverlies door en rondom de gelatine spons geobserveerd totdat hemostase bereikt is of de observatieperiode van 5 minuten verstreken is. Patienten kunnen indien nodig opnieuw behandeld worden met de hen toegewezen behandeling gedurende deze 5 minuten durende TTH bepalingperiode, met maximaal 3 flesjes Fibrocaps (3 g) in totaal. Patienten die niet binnen 5 minuten hemostase bereiken, worden beschouwd als gefaalde behandeling en worden op de conventionele manier behandeld naar keuze van de chirurg, echter deze behandeling mag geen trombine bevatten voor Patienten gerandomiseerd in de Fibrocapsgroep, aangezien dit impact kan hebben op de interpretatie van de immunogeniciteits resultaten aan het einde van de studie. Patienten in de controlegroep en behandeling met alleen gelatine spons, mogen wel behandeld worden met thrombine bevattende alternatieve hemostase middelen naar keuze van de chirurg, maar nadat de TTH periode voorbij is.

Inschatting van belasting en risico

Evenals andere weefseldichtingsmiddelen die al op de markt verkrijgbaar zijn, is ook Fibrocaps* samengesteld uit menselijke bloedcomponenten. Het risico op overdracht van ziektekiemen kan niet volledig uitgesloten worden, want producten die uit menselijk bloed bestaan kunnen onbekende virussen en andere ziektekiemen bevatten die ziekte kunnen veroorzaken. Het risico dat er een besmettelijke stof wordt overgedragen wordt verkleind door de donoren te testen en te onderzoeken of ze eerder aan specifieke virussen waren blootgesteld. Het risico op overdracht wordt nog verder verkleind door te onderzoeken of de donoren specifieke virale infecties hebben en door specifieke virussen te inactiveren en te verwijderen.

De belangrijkste componenten van Fibrocaps*, trombine, fibrinogeen worden al toegepast in producten die eerder zijn goedgekeurd door de verschillende overheden (bijvoorbeeld TachoSil , TISSEEL*-kit en Evicel®).

Aangezien het immuunsysteem van het lichaam van nature het vermogen heeft om lichaamsvreemde zaken te herkennen, wordt er bij de screening en aan het eind van de studie een bloedmonster genomen. Aangezien Fibrocaps van menselijk(e) fibrinogeen en trombine is gemaakt, is het onwaarschijnlijk dat het lichaam op deze wijze zal reageren. Deze monsters worden aanvankelijk gebruikt om te testen of het lichaam een immuunrespons heeft (antistoffen ontwikkeld heeft) voor de trombine in Fibrocaps. Van proefpersonen die positief testen voor antistoffen tegen trombine, of proefpersonen die abnormaal overmatig bloeden,

hetgeen zou kunnen wijzen op een immuunrespons tegen fibrinogeen, moeten de monsters ook getest worden op antistoffen tegen het fibrinogeen in Fibrocaps. Bij diverse patiënten die zijn behandeld met Fibrocaps die zijn gebruikt om het bloeden te stoppen, is de ontwikkeling van een lichte immuunrespons (lage gehalten van antistoffen) tegen trombine waargenomen. Op dit moment zijn er geen gevaren voor de patiëntveiligheid aan deze testresultaten verbonden. Geen van de patiënten die met Fibrocaps of andere soortgelijke producten behandeld zijn, heeft abnormaal overmatig gebloed of welke andere symptomen van een immuunrespons tegen fibrinogeen dan ook ervaren.

Tekenen en symptomen van allergische reacties kunnen als volgt zijn, maar zijn hier niet toe beperkt: een brandend en stekend gevoel op de plek van toepassing, netelroos, moeite met ademen, koude rillingen, rood aanlopen, hoofdpijn, lage bloeddruk, lethargie (sloomheid), snelle hartslag, beklemd gevoel op de borst, tintelend gevoel, braken en piepend ademen. Andere bijwerkingen die gemeld zijn voor fibrinedichtingsmiddelen zijn: bloedstolsels in aderen of slagaderen als de medicijn per ongeluk in de bloedvaten was aangebracht, misselijkheid, koorts, bloeden en onregelmatige hartslag.

Er kan een bloedstolsel optreden in aderen of longen wanneer een fibrinedichtingsmiddel per ongeluk rechtstreeks in een bloedvat wordt aangebracht. Grotere bloedstolsels kunnen medische problemen veroorzaken, afhankelijk van de plaats waar ze in het lichaam optreden. De ernstigste problemen kunnen zich voordoen wanneer een bloedstolsel in de longen terechtkomt, hetgeen kan leiden tot pijn op de borst en/of problemen met ademen, of een bloedstolsel in de hersenen, hetgeen kan leiden tot een verandering in het spraak-, denk- of bewegingsvermogen. Dan kan er nog een operatie nodig zijn.

Weefselvorming is een normaal gevolg van een operatie. Dit komt vaak voor op plekken waar de chirurg heeft geopereerd. In sommige gevallen kan er zich weefsel vormen op ongewenste plaatsen. Deze weefselvorming kan ervoor zorgen dat organen niet meer onafhankelijk van elkaar bewegen, zoals ze gewoonlijk doen. Wanneer dit gebeurt, kan de weefselvorming problemen veroorzaken die tot pijn op de plek van de weefselvorming kunnen leiden. Deze symptomen zijn meestal licht en van voorbijgaande aard. In het zeldzame geval dat de symptomen ernstig zijn, kan het nodig zijn om het gevormde weefsel operatief te verwijderen.

Bloed afnemen kan enige pijn doen, een blauwe plek opleveren en, zelden, een infectie waar de naald in uw huid prikte. Ook kan de patient duizelig worden en/of flauwvallen.

De gelatinespons is gemaakt van varkenscollageen en kan reacties veroorzaken bij mensen die hier allergisch voor zijn. De veiligheid en werkzaamheid van de gelatinespons zijn niet vastgesteld bij kinderen en zwangere vrouwen.

Het apparaat dat gebruikt wordt voor toediening van Fibrocaps (de Fibrospray) maakt gebruik van schone samengeperste lucht die in de operatiekamer aanwezig is. De chirurg zal de Fibrospray ongeveer 5 centimeter van de bloedende plek vandaan houden om deze complicatie te vermijden. Ook zal de chirurg vóór de operatie geïnformeerd en getraind worden over het gebruik van de Fibrospray en hiermee oefenen.

Als blijkt dat Fibrocaps en een gelatinespons of alleen een gelatinespons niet werkzaam zijn tijdens de operatie, kan dit leiden tot extra bloedverlies door uitstel van de conventionele behandeling. Natuurlijk zal de chirurg dit bloedverlies tot een minimum beperken.

Tot nu toe zijn 115 menselijke proefpersonen behandeld met eerdere versies van Fibrocaps tijdens hun deelname aan 3 verschillende studies. De meest voorkomende bijwerkingen die waargenomen zijn bij menselijke proefpersonen tijdens hun behandeling in eerdere klinische onderzoeksstudies, bij gebruik van een eerdere versie van Fibrocaps, waren pijn, misselijkheid, verstopping, koorts en zwelling na de operatie. De meeste van deze bijwerkingen werden gemeld door proefpersonen die met uitsluitend de gelatinespons behandeld waren. Geen enkele bijwerking was het gevolg van het gebruik van Fibrocaps of de gelatinespons, maar eerder van de operatie, de anesthesie of medische problemen van de patiënt vóór de studie.

Contactpersonen

Publiek

ProFibrix

Zernikedreef 9
Leiden 2333 CK
NL

Wetenschappelijk

ProFibrix

Zernikedreef 9
Leiden 2333 CK
NL

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)

Inclusie Criteria (Voor de operatie):

1. Patient heeft een door de ethische commissie goedgekeurd informed consent getekend
2. Patient ondergaat een van de chirurgische ingrepen zoals beschreven in het protocol
3. Patient is 18 jaar of ouder op het moment dat het consent gegeven is
4. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen hebben een negatieve zwangerschapstest tijdens screening en geven geen borstvoeding
5. Sexueel actieve mannen en vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten bereid zijn om een

medisch geaccepteerde vorm van anti-conceptie te gebruiken op het moment vanaf deelname aan

de studie tot en met alle vervolg studie visites; Inclusiecriteria tijdens de operatie:

1. Patient heeft geen bloedtransfusie ontvangen tussen de screening en studiebehandeling
2. Aanwezigheid van licht tot matig bloeden / sijpelen bij controle door conventionele chirurgische technieken, met inbegrip van maar niet beperkt waarbij hechtdraad, ligatuur en cauterisatie niet effectief of onpraktisch is
3. Afwezigheid van intra-operatieve complicaties met uitzondering van bloedingen die, naar het oordeel van de onderzoeker, kunnen interfereren met de beoordeling van de werkzaamheid of veiligheid.
4. Geen intra-operatief gebruik van een topisch hemostaat met trombine vóór studiebehandeling
5. Ongeveer een oppervlakte van het bloedend doelgebied van $\leq 100 \text{ cm}^2$

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie Criteria:

1. Patient is bekend met antilichamen of overgevoeligheid voor trombine of andere stollingsfactoren
2. Patient heeft een voorgeschiedenis van heparine-geïnduceerde trombocytopenie (alleen voor vasculaire patienten waar heparine gebruik is vereist)
3. Patient heeft bekende allergie voor porcine gelatine
4. Patient is niet bereid om bloedproducten te ontvangen

5. Patient heeft een klinisch significante stollingsstoornis die volgens de onderzoeker kan interfereren met de werkzaamheid of vormen een veiligheidsrisico voor de patient, of betreft een

baseline afwijking van INR > 2,5 of aPTT > 100 seconden tijdens screening die niet verklaard kan

worden door de huidige behandeling (bijv. warfarine, heparine)

6. Aspartaat aminotransferase (ASAT / AST) of alanine-aminotransferase (ALAT / ALT) > 3 x de bovenste normaal waarde tijdens de screening, met uitzondering van patienten die een leverresectie operatie ondergaan of met de diagnose levermetastasen waarbij er geen bovengrens voor deze analyten zijn door de aard van de ziekte

7. Bloedplaatjes <100 x 10⁹ / L bij de screening

8. Patient heeft medische, sociale of psychosociale factoren die, naar het oordeel van de onderzoeker, gevolgen kan hebben voor de veiligheid of het volgen van de studie procedures

9. Patient is momenteel deel of heeft deelgenomen aan andere klinische studie met een andere

onderzoek-stof binnen 4 weken na de geplande datum van de operatie of geplande deelname in

een ander klinisch onderzoek binnen 4 weken na de operatie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Enkelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-08-2012
Aantal proefpersonen:	180
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Fibrospray Toedieningsapparaat
Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fibrocaps
Generieke naam:	Fibrin sealant (fibrinogeen en trombine)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2013

Soort: Amendement
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
EudraCT	EUCTR2011-006174-47-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01527357
CCMO	NL40295.042.12