

## 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)

<b>Имя спонсора/Компания:</b> БЦ Фарма Б.В. (Нидерланды)
<b>Название готового лекарственного средства:</b> Эберпрот-П
<b>Название активного ингредиента:</b> рекомбинантный человеческий эпидермальный фактор роста
<b>Название исследования:</b> Открытое исследование эффективности и безопасности Эберпрот-П, 75 мкг, лиофилизат для инъекций для лечения пациентов с трофическими язвами при диабетической стопе. (Неинтервенционное исследование)
<b>Исследовательский(-е) центр(-ы):</b> данное исследование было проведено в 4 клинических центрах в Украине
<b>Исследуемый период:</b> — Первый визит первого пациента: 8 октября 2013 г. — Последний визит последнего пациента: 20 января 2014 г.
<b>Фаза разработки:</b> IV
<b>Цели исследования</b> <b>Основная цель:</b> 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. <b>Вторичные цели:</b> 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
<b>Дизайн исследования:</b> многоцентровое открытое неинтервенционное несравнительное исследование
<b>Количество пациентов:</b> 30 пациентов
<b>Диагноз и основные критерии для включения</b> <b>Критерии включения:</b> 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 $\leq 11$ %). 2. Глубокое изъязвление с площадью $\geq 1$ см <sup>2</sup> , 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 см<sup>2</sup>.
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 см<sup>2</sup>, средних значений — 8,8 см<sup>2</sup>.

— 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.**