

Study code: DISCOVERY P.I. dott. Clerici G.

TITOLO DELLO STUDIO: Valutazione dell'efficacia e della tollerabilità di un nuovo dispositivo medico nel trattamento localizzato delle ulcere del piede diabetico: studio clinico prospettico, controllato randomizzato, multicentrico europeo, condotto in doppio cieco.

DATA DI ATTIVAZIONE PRESSO CLINICHE HUMANITAS GAVAZZENI BERGAMO:
12/01/2018

DATA PREVISTA CHIUSURA ARRUOLAMENTO: 2019

FASE DELLO STUDIO: Fase II

CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI: Pazienti affetti da ulcere del piede in pazienti diabetici (DFU) (pazienti degenti o ambulatoriali).

OBIETTIVI DELLO STUDIO:

Obiettivo primario:

L'obiettivo primario di questo studio è quello di dimostrare la superiorità del dispositivo con la dose 1 del composto LU3103209 o del dispositivo con la dose 2 del composto LU3103209 rispetto allo stesso dispositivo privo del composto LU3103209 per il trattamento locale di DFU.

Obiettivi secondari:

Saranno valutati nel corso di questo studio:

Parametri di efficacia

- Percentuale di guarigione totale della ferita, definita come riepitelizzazione al 100%.
- Tempo alla chiusura completa della ferita (giorni).
- Percentuali di pazienti con WAR $\geq 50\%$ e $\geq 80\%$ alla Settimana 12 oppure all'EOT.
- Tempo al raggiungimento della risposta WAR 80% (giorni).
- Percentuale di pazienti con Wound surface Area regression (WAR) $\geq 50\%$ rispetto al baseline rilevata alla Settimana 4, alla Settimana 8 e alla Settimana 12.

Parametri di sicurezza:

- Insorgenza di eventi avversi/regionali/sistemici.

DISEGNO DELLO STUDIO:

Studio clinico multicentrico, prospettico, randomizzato in doppio cieco a tre gruppi paralleli, che intende valutare l'efficacia e la sicurezza di due dispositivi con il composto LU3103209 (dose 1 e dose 2) rispetto allo stesso dispositivo privo del composto LU3103209, nel trattamento locale delle ulcere del piede diabetico (DFU).

Si tratta di uno studio clinico europeo multicentrico, prospettico, randomizzato, in doppio cieco a tre gruppi paralleli che sarà condotto in sei nazioni europee (Francia, Spagna, Regno Unito, Italia, Repubblica Ceca e Polonia).

Saranno arruolati in tutto 210 pazienti in regime ambulatoriale e/o degenti in regime di ricovero ordinario, che saranno divisi in tre gruppi paralleli ciascuno composto da 70 pazienti. Dopo un periodo di run-in della durata di due settimane, ciascun paziente sarà trattato per 12 settimane dopo la randomizzazione (D0) nell'ambito di uno dei 3 seguenti gruppi:

- N=70: Dispositivo privo di LU3103209 (gruppo di controllo),
- N=70: Dispositivo con LU3103209 Dose 1,
- N=70: Dispositivo con LU3103209 Dose 2.

Nel corso dello studio sono previste 6 valutazioni cliniche: Visita di run-in (D-14), Visita di Inclusione (D0), Visite intermedie (W2/W4/W8) e Visita Finale (W12).

L'area di superficie della ferita sarà calcolata mediante tracciato planimetrico. Le condizioni della DFU target saranno documentate mediante fotografie standardizzate scattate a ciascuna visita programmata. Al fine di evitare qualsiasi bias, la **randomizzazione** dei pazienti avverrà in maniera centralizzata e dinamica, bilanciata a blocchi di tre.

Al fine di garantire una distribuzione bilanciata di ulcere neuroischemiche (NI DFU) ed ulcere neuropatiche (NP DFU) nei tre gruppi di trattamento, i pazienti saranno **stratificati** in base all'origine della DFU (NI o NP), in considerazione della differente prognosi di guarigione fra questi due tipi di ferite.

I pazienti inseriti in ciascun gruppo di trattamento saranno quindi stratificati in due gruppi a seconda dell'indice pressorio alluce-braccio (TBPI) rilevato in occasione della visita D-14.

1. **TBPI* < 0,7** (ovvero gruppo con DFU neuroischemica [NI])
2. **TBPI ≥ 0,7** (ovvero gruppo con DFU neuropatica [NP])

Qualora non sia possibile valutare la pressione arteriosa dell'alluce per calcolare l'indice TBPI (ad esempio a causa di amputazione dell'alluce ...), al fine di stratificare il soggetto (ulcera neuroischemica vs neuropatica) si dovrà eseguire un ecodoppler.

PRINCIPALI CRITERI DI INCLUSIONE:

Saranno eleggibili a partecipare allo studio i pazienti che soddisfano tutti i seguenti criteri (arruolamento nel periodo di run-in):

- Soggetti di ambo i sessi, che abbiano compiuto i 18 anni di età ed abbiano fornito il proprio consenso informato scritto.
- Pazienti affetti da diabete mellito di Tipo 1 o Tipo 2, con valore di emoglobina glicosilata (HbA1c) ≤ 10% (rilevato nei 3 mesi precedenti. Qualora non sia disponibile, questo esame dovrà essere eseguito durante il periodo di run-in).
- Pazienti ospedalizzati oppure ambulatoriali, che possano essere seguiti dallo stesso staff dello studio per tutta la durata dello studio stesso.
- Pazienti che acconsentano ad indossare il tutore Optima Diab® di redistribuzione del carico pressorio fornito dallo Sponsor tutti i giorni nel corso delle 14 settimane dello studio.
- Diagnosi di neuropatia periferica confermata mediante due metodiche diverse.

- Pazienti con adeguata perfusione arteriosa dell'estremità interessata, confermata mediante valutazione vascolare che comprende i seguenti parametri:

Indice pressorio caviglia-braccio: ABPI $\geq 0,7$

In aggiunta a

Pressione sistolica dell'alluce * (STBP) ≥ 50 mmHg

*(*Qualora non sia possibile valutare il parametro STBP, è consentito valutare l'adeguata perfusione arteriosa mediante ecodoppler).*

- DFU di grado 1-A o 2-A o 1-C o 2-C, secondo i criteri del sistema di classificazione "University of Texas Diabetic Wound Classification System" (vedi Tabella 1).
- DFU situata esclusivamente sull'area plantare del piede, compresi i polpastrelli delle dita.
- Area della DFU target compresa fra 1 cm² e 10 cm², dopo toilette chirurgica.
- DFU presente da meno di 24 mesi.

PRINCIPALI CIRTERI DI ESCLUSIONE:

- Soggetti di sesso femminile in stato di gravidanza o che stanno allattando, oppure soggetti di sesso femminile in età fertile che non utilizzano un metodo efficace di contraccezione.
- Pazienti che hanno partecipato a un altro studio clinico nel mese precedente, o che prenderanno parte a un altro studio clinico nel corso delle 12 settimane successive all'arruolamento.
- Pazienti con compromissione renale grave (valore di clearance della creatinina < 30 mL/min/1,73m²) (sarà prescritta al D-14 e i risultati saranno disponibili al più tardi alla visita di inclusione (D0)).
- Pazienti che presentino una patologia che possa causare ipossia dei tessuti (in special modo un evento acuto, o il peggioramento di una patologia cronica come: insufficienza cardiaca scompensata, insufficienza respiratoria, recente infarto del miocardio, shock).
- Pazienti con insufficienza epatica, intossicazione alcoolica acuta, alcoolismo.
- Pazienti che presentino nei 3 mesi precedenti l'arruolamento, un evento ischemico acuto (infarto miocardico acuto oppure ictus).
- Pazienti con una neoplasia attiva trattata mediante radioterapia, chemioterapia, terapia ormonale o immunosoppressore.
- Pazienti trattati per una patologia cronica che richiede dosi elevate di corticosteroidi sistemici su base quotidiana (≥ 40 mg prednisolone).
- Pazienti con infezione non controllata da appropriato trattamento antibiotico.
- Pazienti con qualsiasi allergia nota, oppure che abbiano presentato una reazione avversa al dispositivo oggetto dello studio (es. carbossimetilcellulosa, LU3103209).
- Pazienti con neuro-osteopatia di Charcot che impedisca l'uso efficiente del tutore.
- Ulcera situata sul tallone.
- Ulcera interdigitale.

- Presenza di più di due DFU nell'estremità inferiore identificata come target per lo studio.
- Presenza di qualsiasi DFU nell'arto contro laterale.
- Pazienti con una o più ulcere alla gamba, non necessariamente nella gamba target.
- DFU clinicamente infetta (stadio 2, 3 o 4 dei criteri IWGDF/IDSA di classificazione delle infezioni delle ulcere del piede).