

**Clinical trial**  
**to investigate clinical efficacy and tolerability of tretinoin in actinic**  
**keratosis**

EudraCT: 2007-000093-23

Study no: H 565 000-0620

**Report**

**[REDACTED] (LKP)**

**[REDACTED] (Statistics)**

**[REDACTED] (sub-investigator)**

**Datum des Report (v2): 2. April 2013**

Rationale der Studie und Selektion von Patienten .....	3
Biometrische Versuchsplanung und Auswertung .....	3
Ergebnisse .....	5
Probandencharakteristika .....	5
Verträglichkeit.....	6
Patientenbeurteilung.....	6
Beurteilung durch den Prüfarzt .....	7
Unerwünschte Ereignisse .....	8
Produktbewertung .....	9
Subjektive Bewertung durch den Patienten .....	9
Wirksamkeit .....	11
Patientenbeurteilung - visuelle Analogskala .....	11
Patientenbeurteilung Klinische Wirkung .....	11
Klinische Wirkung im "Physician Global Assessment" .....	12
Ansprechen einzelner Läsionen .....	13

## Rationale der Studie und Selektion von Patienten

Primärer Endpunkt der vorliegenden Studie ist die Bewertung des Ansprechens aktinischer Keratosen auf eine topische Therapie mit Tretinoin (*gemäß finalem Studienprotokoll: Cordes® VAS cream/ 0.05% Tretinoin, Ichthyol-Gesellschaft*).

Sekundäre Endpunkte sind Gesamtbewertung und Verträglichkeit der Behandlung aus Sicht der Patienten und des Prüfarztes.

Die Festlegung der notwendigen Zahl der Probanden (n=20) geht bei einem angenommenen Ansprechen von mindestens 60% von einer geplanten Genauigkeit von  $\pm 15$  Prozentpunkten aus. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit nicht mehr als 10 aktinischen Keratosen Grad I oder Grad II im Bereich des Gesichtes und/oder der Kopfhaut.

Die Patienten wurden randomisiert einer von zwei Applikationsweisen zugeordnet:

App.1: 0,05% Tretinoin Creme 3x wöchentlich appliziert

App.2: 0,05% Tretinoin Creme täglich appliziert

Die Dokumentation von Wirksamkeit und Verträglichkeit erfolgte nach 6 Wochen (Zwischenvisite) und 12 Wochen (Abschlußvisite).

## Biometrische Versuchsplanung und Auswertung

Bei der durchgeführten klinisch-experimentellen Studie wurden zwei verschiedene Anwendungshäufigkeiten der topische Anwendung durchgeführt. Eine vergleichende Analyse kommt aufgrund der Gesamtfallzahl nicht in Betracht.

Die statistische Auswertung beinhaltet eine deskriptive Darstellung des Probandenkollektivs sowie der Bewertungsparameter getrennt nach beiden Anwendungsarten sowie für das Gesamtkollektiv. Diese werden hinsichtlich Verteilung und Homogenität beurteilt.

Für die Auswertung der Einzelläsionen wird soweit aufgrund der Stichprobengröße sinnvoll eine analytische Statistik durchgeführt. Hierbei sollen mögliche Einflußfaktoren auf die Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit der Behandlung ermittelt werden. Hier kommen vor

allein nichtparametrische Verfahren für Verteilungsunterschiede oder für Paardifferenzen zur Anwendung. Komplexere multivariate Verfahren sind aufgrund der Stichprobengröße nicht geplant.

## Ergebnisse

### *Probandencharakteristika*

Es wurden insgesamt 20 Probanden (14 männlich, 6 weiblich) im Alter von 55 Jahren bis 82 Jahren (medianes Alter 72 Jahre) in die klinische Prüfung aufgenommen. Die Einschlußkriterien wurden sämtlich von allen 20 Probanden erfüllt, Ausschußkriterien lagen in keinem Fall vor. Alle Patienten hatten nach ausführlicher Aufklärung ihr Einverständnis in die Teilnahme an der Studie erteilt.

	3x wöchentlich	Täglich	Gesamt
<b>Geschlecht</b>			
männlich	9	5	14
weiblich	3	3	6
<b>Alter</b>			
MW [Jahre]	69,8	71,1	70,3
Median [Jahre]	72,5	70,5	72
(von-bis)	(55-82)	(62-79)	(55-82)
<b>Größe</b>			
MW [cm] (SD)	174 (9,7)	174 (10,2)	174 (9,6)
<b>Gewicht</b>			
MW [kg] (SD)	86,9 (11,4)	78,4 (15,1)	83,5 (13,3)
<b>Größe Behandlungsfeld</b>			
MW [cm <sup>2</sup> ] (SD)	52,3 (33,3)	39,3 (28,0)	47,1 (31,2)
<b>Anzahl Läsionen</b>			
MW (SD)	5,1 (2,4)	3,9 (1,5)	4,6 (2,1)
Median (range)	5,5 (1-9)	4,5 (1-5)	5 (1-9)

**Tabelle 1:** Verteilung und Charakteristik der behandelten Patienten

## Verträglichkeit

### Patientenbeurteilung

Die Behandlung konnte bei allen Patienten wie geplant begonnen und durchgeführt werden.

Die Verträglichkeit wurde zu zwei Zeitpunkten auf einer diskreten Skala von 1 bis 5 für verschiedene Verträglichkeitsmerkmale beurteilt.

	3x wöchentlich	Täglich	Gesamt
<b>Rötung Woche 6 [n]</b>			
(keine) 1	5	4	9
2	4	3	7
3	3	0	3
4	0	1	1
(sehr stark) 5	0	0	0
<b>Rötung Woche 12 [n]</b>			
(keine) 1	5	5	10
2	5	1	6
3	2	2	4
4	0	0	0
(sehr stark) 5	0	0	0

**Tabelle 2.1:** Verträglichkeit: Rötung

Neben der von Patienten beobachteten Rötung wurde nach subjektiven Beschwerden gefragt, wobei zunächst der Juckreiz beurteilt wurde.

	3x wöchentlich	Täglich	Gesamt
<b>Juckreiz Woche 6 [n]</b>			
(keine) 1	7	4	11
2	3	3	6
3	2	1	3
4	0	0	0
(sehr stark) 5	0	0	0
<b>Juckreiz Woche 12 [n]</b>			
(keine) 1	8	5	13
2	2	3	5
3	2	0	2
4	0	0	0
(sehr stark) 5	0	0	0

**Tabelle 2.2:** Verträglichkeit: Juckreiz

Weiter wurden schmerzhaftes Beschwerden wurden abgefragt. Hier wurde zunächst nach 'brennenden' Missempfindungen gefragt, die in der Zwischenvisite bei 4 von 20 Patienten angegeben wurden, bei der Abschlussuntersuchung noch bei zweien (aus jeder Applikationsgruppe jeweils 1 Patient).

	3x wöchentlich	Täglich	Gesamt
<b>Brennen Woche 6 [n]</b>			
(keine) 1	10	6	16
2	2	2	4
3	0	0	0
4	0	0	0
(sehr stark) 5	0	0	0
<b>Brennen Woche 12 [n]</b>			
(keine) 1	11	7	18
2	1	1	2
3	0	0	0
4	0	0	0
(sehr stark) 5	0	0	0

**Tabelle 2.3:** Verträglichkeit: Brennen

Neben der Empfindungsqualität 'Brennen' wurde auch nach 'Schmerz' gefragt. Schmerzen wurden in diesem Sinne von keinem Patienten in beiden Gruppen angegeben.

### Beurteilung durch den Prüfarzt

Neben dem Eindruck des Patienten wurde die Verträglichkeit pauschal durch den Prüfarzt auf einer Skala von 1 (sehr gut) bis 5 (schlecht) bewertet ("Physician Global Tolerability").

Hierbei wurde die Verträglichkeit zu beiden Untersuchungszeitpunkten und in allen Fällen als "gut" oder "sehr gut" beurteilt (TABELLE 2.4).

	3x wöchentlich	Täglich	Gesamt
<b>PGT Woche 6 [n]</b>			
(sehr gut) 1	6	1	7
2	6	7	13
3	0	0	0
4	0	0	0
(schlecht) 5	0	0	0
<b>PGT Woche 12 [n]</b>			
(sehr gut) 1	9	4	13
2	3	4	7
3	0	0	0
4	0	0	0
(schlecht) 5	0	0	0

**Tabelle 2.4:** Physician Global Tolerability (PGT)

## Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse wurden in fünf Fällen registriert. In einem Fall (männlich, 59 Jahre) handelte es sich um Kopfschmerzen, die keinen zeitlichen Zusammenhang zur Applikation der Prüfmedikation erkennen ließen, und deren Zusammenhang mit der Prüfmedikation als "unwahrscheinlich" eingeschätzt wurde.

In einem zweiten Fall (weiblich, 69 Jahre) wurde über Husten berichtet, der keinen Zusammenhang zur Prüfmedikation erkennen ließ.

In drei weiteren Fällen kam es zu Hautrötungen, die jedoch nicht mit dem Applikationsort korrelierten, und deren Zusammenhang mit der Applikation der Prüfmedikation (tägliche Applikation) als "unwahrscheinlich" angesehen wurde.

Die Intensität der unerwünschten Ereignisse wurde sämtlich als 'leicht' bis 'mäßig' bezeichnet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten im gesamten Verlauf der Studie nicht auf.



## Produktbewertung

### Subjektive Bewertung durch den Patienten

Die Verwendung und die Eigenschaften der Prüfmedikation wurden durch den Patienten in drei Dimensionen ("Hautgefühl", "Produktbewertung", "Verteilbarkeit/Auftrag") auf einer fünfteiligen diskreten Skala mit '1' (sehr gut) bis '5' (schlecht) bewertet. (TABELLE 3.1 - 3.3)

	3x wöchentlich	Täglich	Gesamt
<b>Woche 6 [n]</b>			
(sehr gut) 1	1	1	2
2	9	7	16
3	2	0	2
4	0	0	0
(schlecht) 5	0	0	0
<b>Woche 12 [n]</b>			
(sehr gut) 1	2	2	4
2	8	5	13
3	1	1	2
4	1	0	1
(schlecht) 5	0	0	0

**Tabelle 3.1:** Subjektive Patientenbewertung "HAUTGEFÜHL"

Das "Hautgefühl" wurde sowohl in Woche 6 als auch in woche 12 überwiegend als "gut" (Median 2,0) bewertet, auffällige Extremwerte gab es nicht.

	3x wöchentlich	Täglich	Gesamt
<b>Woche 6 [n]</b>			
(sehr gut) 1	3	1	4
2	7	5	12
3	2	2	4
4	0	0	0
(schlecht) 5	0	0	0
<b>Woche 12 [n]</b>			
(sehr gut) 1	2	1	3
2	7	4	11
3	3	3	6
4	0	0	1
(schlecht) 5	0	0	0

**Tabelle 3.2:** Subjektive Patientenbewertung "PRODUKTBEWERTUNG"

Die "Produktbewertung" wurde ebenfalls überwiegend als gut mit einem Median von 2,0 in Woche 6 und Woche 12 beurteilt.

	3x wöchentlich	Täglich	Gesamt
<b>Woche 6 [n]</b>			
(sehr gut) 1	5	2	4
2	7	6	12
3	0	0	4
4	0	0	0
(schlecht) 5	0	0	0
<b>Woche 12 [n]</b>			
(sehr gut) 1	5	2	3
2	7	5	11
3	0	1	6
4	0	0	1
(schlecht) 5	0	0	0

**Tabelle 3.3:** Subjektive Patientenbewertung "VERTEILBARKEIT/AUFTRAG"

Auch die Kategorie "Verteilbarkeit/Auftrag" wurde nahezu durchweg als "gut" oder "sehr gut" über den gesamten Verlauf der Behandlung bewertet.

## Wirksamkeit

### Patientenbeurteilung - visuelle Analogskala

Die Patienten beurteilten die Behandlung mittels einer visuellen Analogskala beurteilt.

Hierbei wurde die Behandlung in beiden Applikationsgruppen und zu beiden

Auswertungszeitpunkten als überwiegend gut bezeichnet.

Der Skalenwerte für die Gesamtgruppe betrugen im Mittelwert 7,3 (Woche 6) und 7,0 (Woche 12). Abbildung 1 zeigt die Verteilung der mittleren VAS-Werte zwischen den beiden Applikationsgruppen.

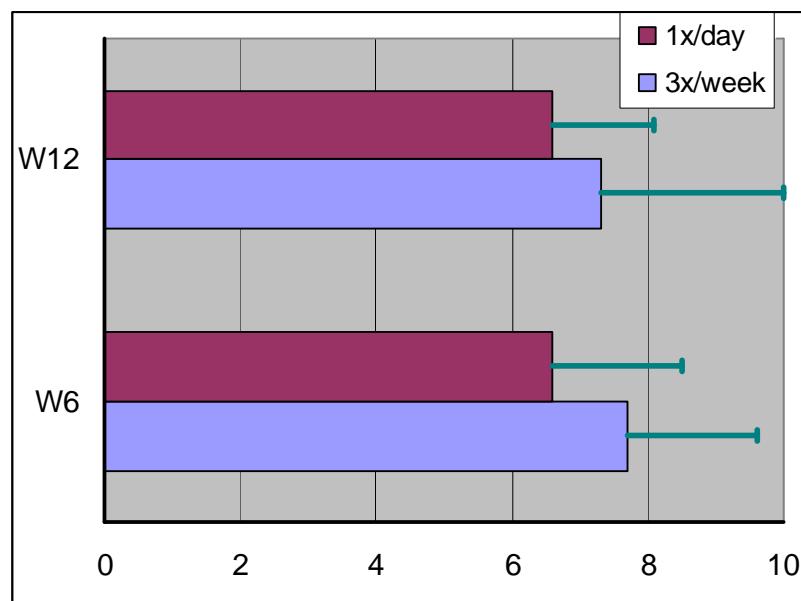


Abb.1: Visuelle Analogskala: Gesamtbewertung durch den Patienten; 0="schlecht", 10="sehr gut".

### Patientenbeurteilung Klinische Wirkung

Die Wirksamkeit wurde auf einer diskreten Skala von 1 ("Deutlich verbessert") bis 5 ("Verschlechtert") bewertet.

	3x wöchentlich	Täglich	Gesamt
<b>PtGA Woche 6 [n]</b>			
(dtl. verbessert) 1	3	0	3
(verbessert) 2	6	4	10
(etwas verbessert) 3	2	0	2
(keine Wirkung) 4	1	4	5
(verschlechtert) 5	0	0	0
<b>PtGA Woche 12 [n]</b>			
(dtl. verbessert) 1	5	2	7
(verbessert) 2	2	1	3
(etwas verbessert) 3	2	3	5
(keine Wirkung) 4	3	2	5
(verschlechtert) 5	0	0	0

**Tabelle 3.1:** Wirksamkeitsbewertung durch den Patienten (Patient Global Assessment PtGA)

Die Tabelle 3.1 weist aus, dass die Wirksamkeit überwiegend als positiv beschrieben wird. Der mittlere Skalenwert bewegt sich dabei zwischen 2 ("verbessert") und 3 ("etwas verbessert"). Allerdings zeigt sich nach 12 Wochen Behandlung im Vergleich zur Zwischenvisite keine weitere Verbesserung der Beurteilung. Quantitativ zeigt sich noch eine leichte Verschlechterung des mittleren Skalenwertes von 2,0 (Woche 6) auf 2,5 (Woche 12), die allerdings statistisch nicht signifikant ist ( $p=0,78$ ; Wilcoxon).

### Klinische Wirkung im "Physician Global Assessment"

Die Wirksamkeit wurde auf einer diskreten Skala von 1 ("Sehr gut") bis 5 ("Schlecht") bewertet.

Dabei wurde die Wirksamkeit in Woche 6 im Mittel als "befriedigend" (Median 3,0), bei der Abschlussuntersuchung lediglich als "ausreichend" (Median 4,0) eingeschätzt (TABELLE 3.2). Dieser Rückgang in der klinischen Bewertung von Woche 6 auf Woche 12 war statistisch deutlich signifikant ( $p=0,008$ ; Wilcoxon).

	3x wöchentlich	Täglich	Gesamt
<b>PGA Woche 6 [n]</b>			
(sehr gut) 1	1	0	1
2	3	1	4
3	6	2	8
4	2	4	6
(schlecht) 5	0	1	1
<b>PGA Woche 12 [n]</b>			
(sehr gut) 1	1	0	1
2	1	1	2
3	4	1	3
4	2	1	5
(schlecht) 5	4	5	9

**Tabelle 3.2:** Physician Global Assessment (PGA)

Im Vergleich zeigen sich die PGA-Werte im Mittel niedriger als die Bewertung durch den Patienten sowohl in Woche 6 (Median 3,0 versus 2,0) als auch bei der Abschlussuntersuchung (Median 4,0 versus 2,5). Da die Kategorisierung der Skalenwerte in den beiden Beurteilungen allerdings nicht identisch ist, ist ein direkter statistischer Vergleich nicht möglich.

## Ansprechen einzelner Läsionen

Die Auswertung einzelner Läsionen erlaubte aufgrund der größeren Zahl eine eingehendere analytische Statistik.

Insgesamt wurden 92 Einzelherde behandelt, von denen 89 hinsichtlich des Ansprechens auswertbar waren. Vollständiger Rückgang der Hautveränderung wurde als komplette (CR), teilweiser Rückgang (>30% Abnahme) als partielle Remission (PR) gewertet. Zunahme um mehr als 20% wurde als Progress (PD) eingeordnet, die übrigen als nicht signifikant verändert (stable disease; SD). In der Tabelle 3.3 ist das Ansprechen aufgeschlüsselt.

Es findet sich, dass 43 (48,3%) der auswertbaren Läsionen ein teilweises Ansprechen zeigten, komplette Remissionen fanden sich nach 12 Wochen nicht. In zwei Fällen fand sich eine Zunahme (PD) der behandelten Hautveränderungen nach 12 Wochen.

Zwischen den Applikationsweisen fand sich ein geringer Unterschied zugunsten der 3xwöchentlichen Applikation (50,8% PR) verglichen mit täglicher Applikation (38,7%), was statistisch signifikant war ( $p=0,014$ ;  $\chi^2$ ).

Ansprechen 12 Wo.	Applikationsart		Total
	3xwö.	1xtgl.	
PD		2	2
SD	30	14	44
PR	31	12	43
nicht beurteilbar		3	3
	61	31	92

**Tabelle 3.3 Ansprechen einzelner Läsionen in Woche 12.**

PD: Progred; SD: Stabiler Befund; PR Teilweises Ansprechen

Zwischen dem Ansprechen in der Woche 6 (22,5% PR) und der Woche 12 (48,3%) fand sich eine deutliche Zunahme, die statistisch hochsignifikant war ( $p<0,0001$ ; Vorzeichentest).

Ferner wurde eine Analyse des Ansprechens nach dem Grad der Ausprägung der aktinischen Keratosen (Typ I vs. Typ II) durchgeführt (TABELLE 3.4).

Ansprechen 12 Wo.	AK Typ		Total
	I	II	
PD	2		2
SD	14	30	44
PR	27	16	43
nicht beurteilbar		3	3
	43	49	92

**Tabelle 3.3 Ansprechen einzelner Läsionen in Woche 12 in Abhängigkeit vom AK-Typ. PD: Progred; SD: Stabiler Befund; PR Teilweises Ansprechen**

Dabei zeigten Typ I AK's ein deutlich besseres Ansprechen (62,8%) als die stärker ausgeprägten Läsionen vom Typ II (34,8%), was statistisch signifikant war ( $p=0,004$ ;  $\chi^2$ ).

**No amendments**

**Investigational site**

[REDACTED]

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Kiel