

Ergebnisbericht

Klinische Prüfung: COBAM
EudraCT-Nr.: 2009-010727-91
Vorlage-Nr.: 4036588

1. Name des Sponsors

Klinikum der Universität München
Marchioninistr. 15
81377 München

2. Name des Prüfproduktes

Cholestagel®

3. Name der aktiven Substanz

Colesevelam 625 mg

4. Individuelle Studientabelle

Entfällt, da kein Zulassungsdossier

5. Titel der Studie

Colesevelam for the treatment of **b**ile **a**cid **m**alabsorption in patients with Crohn's disease (Colesevelam für die Therapie der Gallensäuren-Malabsorption bei M. Crohn-Patienten)

- Aktuelle Protokollversion 2.1 vom 28.09.2012
- Protokollversion 2.0 vom 09.02.2011
- Ursprüngliche Protokollversion 1.0 vom 16.03.2010

6. Prüfarzte

LKP: PD Dr. med. Thomas Ochsenkühn (bis 30.09.2012)

Dr. med. Florian Beigel (ab 01.10.2012)

7. Studienzentren

- CED-Zentrum der Universität München, Ludwig-Maximilians-Universität München, Marchioninistr. 15, 81377 München
- Internistische Praxis Dr. med. Stefanie Howaldt, Rothenbaumchaussee 26, 20148 Hamburg
- Internistische Gemeinschaftspraxis, Nordstr. 17-21, 04105 Leipzig
- Gastroenterologische Spezialpraxis Dr. med. Michael R. Mroß, Ehrenfelsstr. 47, 10318 Berlin-Karlshorst
- Universitätsklinikum des Saarlandes, Innere Medizin II, Kirrberger Straße 100 Gebäude 77, 66421 Homburg/Saar
- Charité - Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin
- Asklepios Westklinikum Hamburg / Rissen, Inneren Abteilung Gastroenterologie, Suurheid 20, 22559 Hamburg

8. Publikationen (Referenzen)

-

9. Studienzeitraum:

Datum erster Patient eingeschlossen: 08.04.2011

Datum letzter Patient abgeschlossen: 28.02.2013

Vorzeitige Studienbeendigung/Studienabbruch am 28.2.2013 wegen unzulänglicher Rekrutierung.

10. Studienphase:

Phase IV, Prüfprodukt ist bereits zugelassen

11. Ziele

Bislang war keine prospektive Studie zum Einfluss von Colesevelam auf die Stuhlfrequenz bei Patienten mit Morbus Crohn und Gallensäuren-Malabsorption durchgeführt worden. Die bislang vorliegenden Daten unverblindeter, retrospektiver open-label-Studien rechtfertigten die Durchführung einer prospektiven, randomisierten, voll verblindeten, placebo-

kontrollierten Studie um die Wertigkeit dieser Therapie weiter zu evaluieren. Die bislang zur Verfügung stehende Therapie Gallensäuren-Malabsorption mit Colestyramin wird aufgrund häufiger Nebenwirkung (Meteorismus, Obstipation) und eingeschränkter Effektivität in vielen Fällen wieder abgesetzt, so dass alternative Therapiemöglichkeiten wünschenswert wären.

12. Methodik

Patienten mit Morbus Crohn und ≥ 3 und ≤ 15 flüssigen Stuhlgängen/Tag in klinischer Remission (CDAI-Wert ≤ 150), die mit keiner oder seit mindestens 3 Monaten mit einer begleitenden/vorbestehenden oralen Medikation mit Aminosalicylaten, Steroiden (<10 mg/Tag), Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat oder TNF-alpha AK (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab) in stabiler Dosierung behandelt waren, und einen CRP-Wert im Serum ≤ 1.0 mg/dL und einen 7α -Hydroxy-4-cholesten-3-on-Wert im Serum ≥ 50 ng/ml aufwiesen, konnten in die Studie eingeschlossen werden. Der Patient führte während der 4-wöchigen Studiendauer ein Tagebuch, mit dem die Stuhlfrequenz und Stuhlqualität dokumentiert wurden. Zusätzlich wurde vor Beginn und nach Beendigung der Studie ein Fragebogen zur Lebensqualität (SF-36) durch den Patienten ausgefüllt. Eine Entblindung wurde erst nach kompletten Abschluss der Studie vorgenommen. Im Rahmen der Visiten wurden jeweils Blutbild, CRP, GOT, GPT, gamma-GT, aP, Bilirubin, Lipase, Na, K, Glucose, Kreatinin und Lipidstatus bestimmt. Zur Screening-Visite erfolgte einmalig eine Stuhlkultur zum Ausschluss einer infektiösen Ursache der Diarrhoen. Die Patienten erhielten entweder Colesevelam (3x2 Filmtabletten á 625 mg/Tag) oder identisch aussehendes Placebo (3x2 Filmtabletten/Tag). Die Randomisierung erfolgte zentral durch den unverblindeten Studien-Apotheker mittels Seriennummernumschläge, welche eine Kit-spezifische Nummer enthielt.

13. Patientenzahl

Geplant: 43 Patienten, randomisiert: 34 Patienten

Analysiert: in der ITT-Analyse 26 Patienten, in der per-protocol-Analyse 22

14. Diagnose und Haupteinschlusskriterien

- Schriftliche Einwilligung des Patienten nach erfolgter Aufklärung. Männliche und weibliche Patienten mit Morbus Crohn im Alter von 18 bis 65 Jahren in Remission

(CDAI-Wert ≤ 150), die Symptome einer funktionellen Gallensäuren-Malabsorption bzw. Symptome einer Gallensäuren-Malabsorption nach Dünndarmresektion hatten (≥ 3 und ≤ 15 flüssigen/breiigen Stuhlgänge/Tag)

- Keine oder begleitende/vorbestehende orale Medikation mit Aminosalicylaten, Steroiden (<10 mg/Tag), Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Methotrexat oder TNF-alpha AK (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab) in stabiler Dosierung für mindestens 3 Monate vor Einschluss
- CRP-Wert im Serum ≤ 1.0 mg/dL
- Gallensäuren-Malabsorption bestätigt mittels 7α -Hydroxy-4-cholesten-3-on-Wert im Serum ≥ 50 ng/ml

15. Testprodukt, Dosis, Art der Applikation, Batch-Nummer:

Cholestagel®: Colesevelam 625 mg (Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden, Niederlande) Filmtablette

16) Behandlungsdauer

4 Wochen

17) Placebo, Dosis, Art der Applikation, Batch-Nummer

Die Placebo-Tabletten waren identisch aussehend mit gleicher Zusammensetzung wie Verum, jedoch ohne Colesevelam.

18) Evaluationskriterien Effektivität und Sicherheit

Die Evaluationskriterien für Effektivität wurden anhand der primären und sekundären Endpunkte ermittelt.

Primärer Endpunkt:

Anteil von Probanden unter Colesevelam-Therapie im Vergleich zu Probanden unter Placebobehandlung, bei denen es zu einer signifikanten Verbesserung der Stuhlfrequenz kam, definiert als >30 % Reduktion flüssiger/breiiger Stuhlgänge pro Tag nach 4 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert.

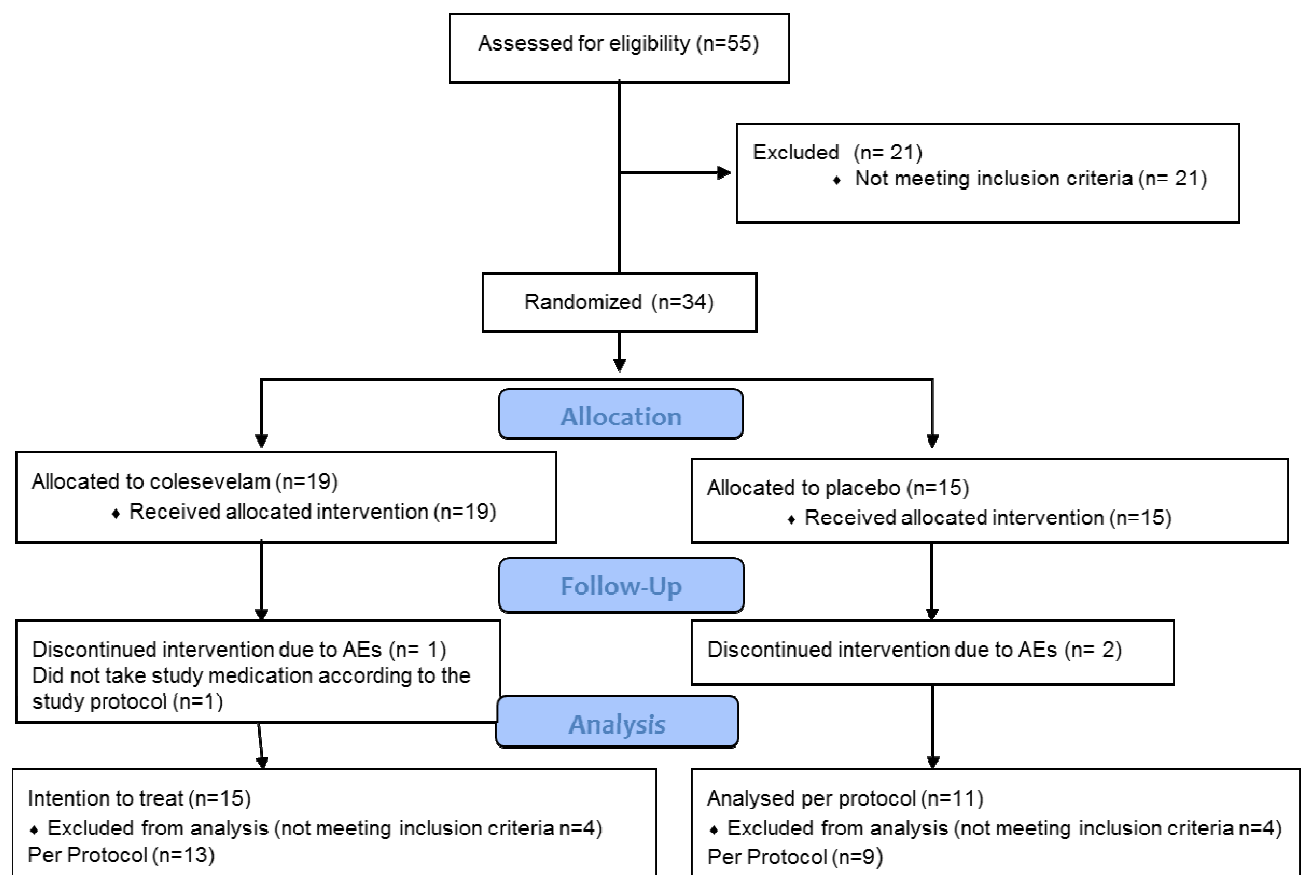
Sekundäre Endpunkte:

- Anteil von Probanden unter Colesevelam-Therapie im Vergleich zu Probanden unter Placebobehandlung, bei denen es zu einer Verbesserung der Stuhlkonsistenz im „Bristol stool chart“ um mindestens eine Stufe im Vergleich zur Baseline nach 4 Wochen kam.
- Anteil von Probanden unter Colesevelam-Therapie im Vergleich zu Probanden unter Placebobehandlung, bei denen es zu einer Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zur Baseline nach 4 Wochen kam. Für die Beurteilung der Lebensqualität wurde der SF-36-Fragebogen verwendet. Der SF-36 ist ein krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten. Der Fragebogen erfasst 8 Dimensionen, die sich konzeptuell in die Bereiche «körperliche Gesundheit» und «psychische Gesundheit» einordnen lassen: Körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden.
- Veränderung der medianen Anzahl flüssiger/breiiger Stuhlgänge pro Tag von Probanden unter Colesevelam-Therapie im Vergleich zu Probanden unter Placebobehandlung im Vergleich zur Baseline nach 4 Wochen.

Die Evaluationskriterien für Sicherheit wurden anhand der von den Prüfarzten erfolgten Meldungen der als „related“ bewerteten AEs und SAEs ermittelt.

19) Statistische Methoden

Der primäre Endpunkt wurde mittels folgender Nullhypothese getestet: H_0 : RD (risk difference) = $p_1 - p_0 = 0$. Hierfür wurde Barnard's kombinatorischer exact Test angewandt. Es wurde angenommen, dass die Stuhlfrequenzabnahme >30% in der Placebogruppe bei etwa 30% liegt, in der Verumgruppe bei etwa 80%. Es wurde ein Signifikanzniveau α von 5% angenommen. Bei diesem gegebenen α und einer Power von 90% ($\beta = 10\%$) waren 23 Patienten pro Behandlungsarm zu rekrutieren. Eine Übersicht über die gescreenten, randomisierten und schließlich auswertbaren Studienteilnehmer gibt folgende Abbildung:



Für die Berechnungen des sekundären Endpunkte „Reduktion der Anzahl flüssig/breiiger Stuhlgänge pro Tag“ und der Analysen der Submodalitäten zur Lebensqualität mittels SF36 Fragebögen, jeweils an Woche 4 im Vergleich zur Baseline wurde der student's t-test herangezogen. Für den sekundären Endpunkt Verbesserung der Stuhlkonsistenz im „Bristol stool chart“ um mindestens eine Stufe im Vergleich zur Baseline nach 4 Wochen wurde der Fishers exact-Test verwendet, wobei jeweils p-Werte <0,05 als signifikant angesehen wurden.

20) Zusammenfassung/Schlussfolgerung

Effektivitätsergebnisse:

Analyse der ITT-Population (n=26):

Für den primären Endpunkt, dem Anteil von Probanden unter Colesevelam im Vergleich zu Probanden unter Placebo, bei denen es zu einer signifikanten Verbesserung der Stuhlfrequenz kam, definiert als >30 % Reduktion flüssiger/breiiger Stuhlgänge pro Tag nach 4 Wochen im Vergleich zur Baseline, zeigte sich ein nicht-signifikantes Ergebnis. Zehn Pa-

tienten (69.7%) in der Colesevelam-Gruppe und 3 Patienten (27.3%) in der Placebo-Gruppe erreichten den primären Endpunkt (RD=0.394, 95%-CI: [-0.012; 0.706], $p(H_0: RD=0)=0.0566$ (Barnard's exact test)).

In der Colesevelam-Gruppe (n=15), zeigten die Patienten eine signifikante Reduktion der Anzahl flüssig/breiiger Stuhlgänge pro Tag an Woche 4 im Vergleich zur Baseline ($p=0.01$, student's t-test), wohingegen es in der Placebo-Gruppe (n=11) zur signifikanten Reduktion kam ($p=0.42$, student's t-test). Eine Verbesserung der Stuhlkonsistenz im „Bristol stool chart“ um mindestens eine Stufe im Vergleich zur Baseline nach 4 Wochen konnte in der Colesevelam-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe festgestellt werden ($p=0.003$, Fisher's exact-Test). Somit wurden diese beiden sekundären Endpunkte erreicht. Für den dritten sekundären Endpunkt „Lebensqualität“ ergaben sich nach Auswertung der SF36 Fragebögen in den jeweiligen Submodalitäten keine signifikanten Unterschiede (student's t-test): physical functioning ($p=0.92$), role physical functioning ($p=0.74$), bodily pain ($p=0.16$), general health ($p=0.18$), vitality ($p=0.71$), social functioning ($p=0.97$), emotional functioning ($p=0.78$), and mental health ($p=0.69$), physical component summary ($p=0.48$) und mental component summary ($p=0.78$).

Analyse der per-protocol-Population (n=22):

Hier zeigte sich hinsichtlich des primären Endpunktes ein signifikantes Ergebnis für die beiden Therapiegruppen (RD=0.470, 95%-CI: [0.018; 0.788], $p(H_0: RD=0)=0.0364$; NNT=2,1, 95%-CI: [1,3;54,7] (Barnard's exact test)). Bei den sekundären Endpunkten ergab sich eine signifikante Abnahme der flüssigen Stuhlgänge von Baseline- zur Abschlussvisite ($p=0.01$, student's t-test) in der Verumgruppe bei gleichzeitig nicht-signifikanter Abnahme der flüssigen Stuhlgänge von Baseline- zur Abschlussvisite ($p=0.3$, student's t-test) in der Placebogruppe. Auch war die Stuhlkonsistenz (Bristol stool chart) in der Verumgruppe signifikant um mindestens eine Stufe verbessert im Vergleich zur Placebogruppe ($p=0.007$, Fisher's exact-Test). Für den dritten sekundären Endpunkt „Lebensqualität“ ergaben sich nach Auswertung der SF36 Fragebögen in den jeweiligen Submodalitäten ebenfalls wie in der ITT-Population keine signifikanten Unterschiede (student's t-test): „physical functioning“ ($p=0.66$), „role physical functioning“ ($p=0.61$), „bodily pain“ ($p=0.22$), „general health“ ($p=0.35$), „vitality“ ($p=0.56$), „social functioning“ ($p=0.51$), „emotional functioning“ ($p=0.86$), und „mental health“ ($p=0.77$), „physical component summary“ ($p=0.31$) und „mental component summary“ ($p=0.80$).

Sicherheitsergebnisse:

Es wurden 6 milde AEs bei 4 Patienten, die mit Placebo behandelt wurden und 8 milde AEs bei 6 Patienten, welche mit Colesevelam behandelt wurden, gemeldet. In der Verumgruppe kam es zur Meldung von 2 SAEs bei 2 Patienten, die als „not related“ bewertet wurden. In einem Fall handelte es sich um einen Krankenhausaufenthalt zur Bougierung einer bereits vor Studienbeginn vorhandenen Analstenose, bei zweiten Fall um einen Verkehrsunfall bei schlechter Witterung (Glatteis) mit konsekutivem Krankenhausaufenthalt. Eine Zusammenfassung aller SAEs und AEs findet sich in nachfolgender Tabelle. Alle AEs, welche in Zusammenhang oder möglichem Zusammenhang mit der Verummedikation (Colesevelam) standen, wurden an die Herstellerfirma (Genzyme/Sanofi) gemeldet und in deren Pharmakovigilanzdatenbank aufgenommen und in der Regel zu Berichtszwecken in pseudonymisierter Form an Aufsichtsbehörden weitergeleitet. Der Schutz der Daten, der im Einklang mit europäischen und deutschen Datenschutzvorschriften steht, wurde seitens der Herstellerfirma (Genzyme/Sanofi) gewährleistet.

AEs und SAEs bezogen auf alle exponierten/randomisierten Studienteilnehmer (n=34)

PatID	Alter	Geschlecht	Gruppe	Typ	Beschreibung	Kausalität mit der Prüfmedikation	Maßnahmen	Status
1	38	W	Colesevelam	SAE	Hospitalisierung nach Autounfall	nein	keine	vollständig wiederhergestellt
1	38	W	Colesevelam	AE	Sinusitis	nein	keine	vollständig wiederhergestellt
2	40	M	Colesevelam	SAE	Hospitalisierung zur Bougierung einer vorbestehenden Analstenose	nein	keine	vollständig wiederhergestellt
2	40	M	Colesevelam	AE	Obstipation	ja	keine	vollständig wiederhergestellt
2	40	M	Colesevelam	AE	Erkältung	nein	keine	vollständig wiederhergestellt
3	52	M	Colesevelam	AE	Exanthem an den Unterschenkeln	möglich	keine	vollständig wiederhergestellt
3	52	M	Colesevelam	AE	Lipaseerhöhung	nein	keine	vollständig wiederhergestellt
4	39	W	Colesevelam	AE	Pickel an den Schläfen	möglich	keine	vollständig wiederhergestellt
5	27	W	Colesevelam	AE	Obstipation	ja	Studienabbruch	vollständig wiederhergestellt
6	67	M	Colesevelam	AE	Blähungen	möglich	keine	vollständig wiederhergestellt
7	43	W	Placebo	AE	Übelkeit	ja	Studienabbruch	vollständig wiederhergestellt
7	43	W	Placebo	AE	Erkältung	nein	keine	vollständig wiederhergestellt
8	41	W	Placebo	AE	Augenschwellung, Augenjucken	möglich	keine	vollständig wiederhergestellt
9	26	W	Placebo	AE	Menstruationsschmerzen	nein	keine	vollständig wiederhergestellt
10	33	W	Placebo	AE	Obstipation	ja	Studienabbruch	vollständig wiederhergestellt
10	33	W	Placebo	AE	Erkältung	nein	keine	vollständig wiederhergestellt

Schlussfolgerung: Trotz intensiver Rekrutierungsbemühungen (Hinzunahme von neuen Studienzentren während des Studienzeitraums, Rundbriefe, Studienaufrufe, Erhöhung der Vergütung der Prüfzentren, etc.) konnte die geplante Zahl an Patienten nicht in die Studie randomisiert werden. Die strengen Einschlusskriterien bzgl. der entzündlichen Aktivität (CRP-Wert ≤ 1.0 mg/dL) und geforderten klinischen Remission (CDAI ≤ 150) führten zu „Screening-Failures“. Der Sponsor hat daher entschieden die Studie zu beenden, unter Berufung auf den Prüfplanpunkt *unzulängliche Patientenrekrutierung*, zumal die ursprünglich geplante Rekrutierungszeit von 52 Wochen bereits weit überschritten war.

Aus den Ergebnissen kann geschlossen werden, dass eine Therapie mit Colesevelam bei Morbus Crohn-Patienten mit gesicherten Gallensäurenverlustsyndrom eine effektive und sichere Therapie darstellen könnte, bei denen gegenüber anderer Gallensäurebinder eine Überempfindlichkeit oder Unverträglichkeit vorliegt, bzw. diese nicht effektiv sind. Aufgrund der kleinen Patientenzahl dieser Studie ist die Aussagekraft jedoch eingeschränkt und größere Studien mit ausreichend Patienten sind notwendig um dies letztendlich zu bestätigen.

21) Datum des Reports

09.12.2013