

Zusammenfassung des Abschlussberichtes

Eine prospektive, monozentrische klinische Prüfung von Adalimumab zur topischen Behandlung von chronischen Wunden

**[A prospective, mono-centric clinical trial with adalimumab for topical
treatment in chronic wounds]**

ADATOP

Bezeichnung des Prüfproduktes: Adalimumab

Indikation: Chronisches Ulcus cruris venosum

Phase der klinischen Prüfung: IIb

EudraCT-Nummer: 2009-015749-22

Register-Nummer: DRKS00000583

Datum der Fassung: 02.05.2013

Status der Fassung: *Final 1.0*

Leiter der klinischen Prüfung
Prof. Dr. med. Jan Simon
Klinik für Dermatologie, Venerologie und
Allergologie, Universität Leipzig, Philipp-
Rosenthalstr. 23, 04103 Leipzig

Universität Leipzig
Ritterstraße 26
04109 Leipzig

Autoren des Abschlussberichtes
Dr. Silke Hauer/Dr.-Ing. Annegret Franke
Universität Leipzig
Zentrum für Klinische Studien Leipzig - KKS
Härtelstraße 16-18, 04107 Leipzig

Studienbeginn: 12.08.2011

Studienabschluss: 30.11.2012

(Daten von Einschluss des 1. Patienten bis vorzeitigem Abbruch oder regulärem Abschluss)

Unterschriften

(Falls mehrere Prüfer unterschreiben sollen, dann ggf. weitere Unterschriftenseiten kreieren.
Im Extremfall für jeden Prüfer eine eigene Seite erstellen)

Die unterzeichnenden Autoren stimmen den Inhalten des vorliegenden Abschlussberichtes durch ihre Unterschriften zu. Die hier berichtete klinische Prüfung wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie den geltenden Gesetzen durchgeführt.

Sponsor/Bevollmächtigter des
Sponsors

UNIVERSITÄT LEIPZIG
Name, Titel
Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie
und Allergologie
Direktor: Prof. Dr. med. Jörn C. Simon
Philipp-Rosenthal-Straße 10, 04103 Leipzig
Tel. (0341) 971-12600 • Fax 971-12609

14.5.13
Datum

Leiter der Klinischen
Prüfung/Hauptprüfer

Name, Titel

14.5.13
Datum

Biometriker

Name, Titel

02.05.13
Datum

ggf. weitere
Autoren des Abschlussberichtes

Name, Titel

02.05.2013
Datum

Inhaltsverzeichnis

1	Titel der Studie	4
2	Art des Vorhabens	4
3	Sponsor/Sponsorbevollmächtigter	4
4	Leiter der klinischen Prüfung	4
5	Studienzentren inkl. Hauptprüfer	4
6	Veröffentlichung der Studie (Referenz)	4
7	Studienzeitraum	4
8	Studienziele	4
9	Endpunkte der Studie	4
10	Designaspekte/Methodik	5
11	Gesamtzahl Patienten	5
12	Einschlusskriterien	5
13	Ausschlusskriterien	5
14	Prüfprodukt/-medikation	6
15	Behandlungsdauer und -regime	6
16	Statistische Methoden/Auswertungsverfahren	6
17	Zusammenfassung Ergebnisse	7
17.1	Ergebnisse Wirksamkeit	7
17.2	Ergebnisse Sicherheit	8
18	Schlussfolgerung	9
	CONSORT Flow Diagramm	10

1 Titel der Studie

Eine prospektive, monozentrische klinische Prüfung von Adalimumab zur topischen Behandlung von chronischen Wunden

(A prospective, mono-centric clinical trial with adalimumab for topical treatment in chronic wounds)

2 Art des Vorhabens

Einarmige, offene prospektive klinische Prüfung nach Arzneimittelgesetz der Phase II b mit Prä-Post-Vergleich

3 Sponsor/Sponsorbevollmächtigter

Prof. Dr. med. Jan Simon

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universität Leipzig, Philipp-Rosenthalstr. 23, 04103 Leipzig,

Telefon: 0341-9718600 oder 0341-9718750

Fax: 0341-9718609 oder 0341-9718759

E-mail: Jan.Simon@medizin.uni-leipzig.de

4 Leiter der klinischen Prüfung

Prof. Dr. med. Jan Simon

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universität Leipzig, Philipp-Rosenthalstr. 23, 04103 Leipzig,

Telefon: 0341-9718600 oder 0341-9718750

Fax: 0341-9718609 oder 0341-9718759

E-mail: Jan.Simon@medizin.uni-leipzig.de

5 Studienzentren inkl. Hauptprüfer

Monozentrisch, einziges Studienzentrum: Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universität Leipzig. Hauptprüfer: Prof. Dr. Jan Simon.

6 Veröffentlichung der Studie (Referenz)

Die Studie wurde beim "Deutschen Register Klinischer Studien (https://drks-neu.uniklinik-freiburg.de/drks_web/) unter der Nummer: DRKS00000583 registriert.

7 Studienzeitraum

First patient in: 12.08.2011

Last patient last visit: 29.06.2012

Die Studie wurde am 30.11.2012 wegen mangelhafter Rekrutierung beendet.

8 Studienziele

Primäres Ziel der Studie war die Überprüfung, ob unter der seriellen Behandlung mit Adalimumab eine signifikante Beeinflussung der Wundheilung möglich und auf diese Weise bei vorher austerapierten Wunden eine Heilung erreichbar ist.

Sekundär verfolgte Studienfragestellungen betrafen:

- das Auftreten einer neuen bzw. die Verschlechterung einer bestehenden Infektion,
- die mit der chronischen Wunde assoziierte Schmerzsituation,
- die potentielle Entwicklung von möglichen Kontraindikationen in Folge der Medikation,
- die potentielle Entwicklung von TNF- α -Antikörpern.

9 Endpunkte der Studie

Primärer Endpunkt

Prozentuale Reduktion der Wundfläche unter der seriellen Behandlung mit Adalimumab
Sekundäre Endpunkte

- Verlauf der Wundflächenreduktion unter Therapie
- Wundschmerz auf visueller Analogskala
- Auftreten von/Verschlechterung bei bestehenden Infektionen
- Entwicklung von möglichen Kontraindikationen
- sonstige (S)AEs

10 Designaspekte/Methodik

Es handelte sich um eine prospektive, einarmige, monozentrische, offene klinische Untersuchung der Wirksamkeit von topisch appliziertem Adalimumab auf chronische Wunden.

Auf eine randomisiert-kontrollierte Untersuchung wurde verzichtet, da es sich bei den Studienteilnehmern um austherapierte Patienten hinsichtlich ihrer Wundsituation handelt und eine Verbesserung der vorab bestehenden Situation durch ein zugelassenes Medikament lediglich vor dem Hintergrund einer positiven Nutzen-Risiko-Situation für die Patienten zu prüfen war.

11 Gesamtzahl Patienten

Geplante Fallzahl: 18

Gescreente Patienten: 5

Eingeschlossene Patienten/randomisierte Patienten: 4

Drop-outs: 0

12 Einschlusskriterien

- Mindestens eine chronische Wunde ohne klinische Infektionszeichen. Die Wunde muss zum Einschlusszeitpunkt eine Mindestgröße von 2,25 cm² aufweisen und sollte eine Maximalgröße von 64 cm² nicht überschreiten.
- Alter ≥ 50 Jahre
- Mindestens 6 Monate Bestandsdauer ohne wesentliche Heilungstendenz trotz optimaler Wundversorgung
- Schriftliche Einwilligungserklärung

13 Ausschlusskriterien

- Schwangerschaft und Stillzeit
- Vorbestehende schwere Leber- oder Niereninsuffizienz (über die dreifache Erhöhung des oberen Normwertes)
 - des Serum-Kreatinins (enzymatisch) → oberer Normwert Männer: 104 µmol/l, Frauen: 84 µmol/l) oder
 - der ALAT (GPT) → Normbereich 0,17-0,6 µkat/l oder
 - der Gamma-GT → Normbereich <0,65 µkat/l)
- Vorbestehende Hepatitis
- Bestehender chronischer schwerer Infektfokus
- Schwere Wundinfektion
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Adalimumab oder sonstige Bestandteile des IMP
- Zeichen einer latenten oder aktiven Tuberkulose in der Anamnese oder bei der klinischen Untersuchung
- Klinische dekompensierte Herzinsuffizienz (NYHA III/IV)
- Mangelnde Compliance
- Aktive demyelinisierende oder anderen neurologische Erkrankung

- Maligne oder lymphoproliferative Erkrankung in der Vorgeschichte des Patienten oder zum Zeitpunkt der klinischen Prüfung
- Bekannte Autoimmunerkrankung
- Einnahme von anderen Immunsuppressiva
- Fertile weibliche Patienten (< 2 Jahre nach der letzten Menstruation)
- Gleichzeitige Teilnahme an anderen Studien
- Vom Prüfer abhängige Personen

14 Prüfprodukt/-medikation

Wirksubstanz	Adalimumab
Handelsname	Humira
Wirkungsweise	TNF Inhibitor
Hersteller	Abbott Germany/Max-Planck-Ring 2a/65205 Wiesbaden-Delkenheim
Dosis/Patient/Visite	max. 1 Fertigspritze à 0,8 ml (entspricht 40 mg Adalimumab)/Applikation
Art der Anwendung	Topisch
Darreichungsform	Klare Injektionslösung in Fertigspritze/vorgefülltem Pen
Zusammensetzung	Mannitol (Ph. Eur.), Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke.
Lagerung	Im Kühlschrank (2 °C - 8 °C).
Chargennummer	12-000067
Dauer der Behandlung	1 x wöchentliche Anwendung über einen Zeitraum von 8 Wochen

15 Behandlungsdauer und -regime

Behandlungsregime	Applikation 1 x pro Woche über 8 Wochen lang topisch aus der im Handel erhältlichen Fertigspritze (Inhalt: 0,8 ml) direkt auf die chronische Wunde
Studientherapie	<ul style="list-style-type: none"> • Screening/Baseline • Visite 1 (ggf. auch zusammen mit Baseline): Gabe der Studienmedikation, körperliche Untersuchung, studienbegleitende Dokumentation und Labordiagnostik, unerwünschte Ereignisse • Visiten 2 bis 8 jeweils im Abstand von 1 Woche +/- 2 Tagen, Gabe der Studienmedikation, körperliche Untersuchung, studienbegleitende (Foto-) Dokumentation und Labordiagnostik, unerwünschte Ereignisse
Follow-up-Phase	<ul style="list-style-type: none"> • Woche 12 (+/- 2 Tage) bzw. 4 Wochen nach letzter Adalimumabgabe • Woche 20 (+/- 2 Tage) bzw. 12 Wochen nach letzter Adalimumabgabe Wundanamese, Fotodokumentation, unerwünschte Ereignisse, Begleitmedikation

16 Statistische Methoden/Auswertungsverfahren

Geplant war die Analyse des primären Endpunktes mittels Ein-Stichproben-t-Test, indem die Prä-Post-Differenz (bei Abschlussuntersuchung nach letzter Injektion) für jeden Patienten zugrundegelegt wird. Im Fall seiner ausgeprägt schiefen Verteilung war entweder eine

geeignete Transformation der Messwerte oder ein nichtparametrisches Analyseverfahren wie der Wilcoxon-Test vorgesehen.

Die ermittelte Reduktion der Wundfläche zu Therapieende sollte mit 95%-Konfidenzintervall angegeben werden. Zur ergänzenden Deskription nachweisbarer Therapieeffekte sollte sowohl für die Wundflächenreduktion als auch für die VAS zum Wundschmerz eine Beschreibung der seriellen Therapiewirkungen durch Varianzanalysen mit Messwiederholungen unter Nutzung von Polynomialkontrasten erfolgen.

Das Auftreten von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen, Komplikationen und die potentielle Entwicklung von Kontraindikationen sollte über Raten berichtet werden.

17 Zusammenfassung Ergebnisse

17.1 Ergebnisse Wirksamkeit

Aufgrund des vorzeitigen Studienendes mit lediglich 4 rekrutierten und behandelten Patienten konnte keine valide Aussage zur Wirksamkeit der Studientherapie erwartet werden. Tab.1-4 geben einen Überblick über die Ausgangssituation sowie die Wundgrößen und Wundschmerzentwicklung im Studienverlauf (Datenstand ASR2 vom 16.01.2013). Darüber hinausgehende statistische Analysen wurden nicht vorgenommen.

Tab. 1: Wundcharakteristika

Duration of wound existence (before study entry) /months	Median	18
	Minimum	9
	Maximum	50
	total N	4
former ulcerations	no [n(%)]	2 (50)
	yes [n(%)]	2 (50)
Ergebnis d. Wundabstrichs	bestehende Infektion [n(%)]	4 (100)

Tab. 2: Wundgrößenentwicklung gemäß Fotodokumentation

	Minimum	Median	Maximum	Valid N
Wundgröße (lt. Fotodokumentation) /cm ² , BL	7,43	10,02	12,62	2
Wundgröße (lt. Fotodokumentation) /cm ² , V1	6,93	7,66	17,28	4
Wundgröße (lt. Fotodokumentation) /cm ² , V2	7,53	7,90	8,26	2
Wundgröße (lt. Fotodokumentation) /cm ² , V3	4,87	6,97	12,33	4
Wundgröße (lt. Fotodokumentation) /cm ² , V4	5,19	8,18	12,11	3
Wundgröße (lt. Fotodokumentation) /cm ² , V5	6,26	6,70	13,71	3
Wundgröße (lt. Fotodokumentation) /cm ² , V6	6,67	6,97	12,08	4
Wundgröße (lt. Fotodokumentation) /cm ² , V7	6,21	7,50	10,42	4
Wundgröße (lt. Fotodokumentation) /cm ² , V8	4,83	5,96	7,08	2
Wundgröße (lt. Fotodokumentation) /cm ² , FU 4w.	8,32	9,56	15,56	3
Wundgröße (lt. Fotodokumentation) /cm ² , FU 12w.	2,71	9,64	16,56	2

Tab. 3: Wundgrößenentwicklung (berechnet)

	Minimum	Median	Maximum	Valid N
Wundgröße (berechnet aus 2 Abmess.) /cm ² , BL	11,27	14,50	16,17	4
Wundgröße (berechnet aus 2 Abmess.) /cm ² , V1	11,20	15,59	22,75	4

Wundgröße (berechnet aus 2 Abmess.) /cm ² , V2	10,00	12,77	27,00	4
Wundgröße (berechnet aus 2 Abmess.) /cm ² , V3	10,00	14,35	21,00	4
Wundgröße (berechnet aus 2 Abmess.) /cm ² , V4	10,00	14,10	15,60	4
Wundgröße (berechnet aus 2 Abmess.) /cm ² , V5	11,04	12,33	18,00	4
Wundgröße (berechnet aus 2 Abmess.) /cm ² , V6	11,25	12,65	18,00	4
Wundgröße (berechnet aus 2 Abmess.) /cm ² , V7	11,25	15,35	18,00	4
Wundgröße (berechnet aus 2 Abmess.) /cm ² , V8	8,00	15,57	18,00	4
Wundgröße (berechnet aus 2 Abmess.) /cm ² , FU 4w.	15,00	16,77	19,50	4
Wundgröße (berechnet aus 2 Abmess.) /cm ² , FU 12w.	6,48	13,00	27,36	4

Tab. 4: Wundgrößenentwicklung (berechnet)

	Minimum	Median	Maximum	Valid N
VAS Wundschmerz [0-10] /cm ² , BL	,1	3,9	4,6	4
VAS Wundschmerz [0-10] /cm ² , V1	3,1	3,2	4,6	4
VAS Wundschmerz [0-10] /cm ² , V2	2,9	3,7	6,5	4
VAS Wundschmerz [0-10] /cm ² , V3	1,6	3,1	7,1	4
VAS Wundschmerz [0-10] /cm ² , V4	1,1	2,3	7,0	4
VAS Wundschmerz [0-10] /cm ² , V5	2,1	4,4	8,2	4
VAS Wundschmerz [0-10] /cm ² , V6	2,0	3,1	3,5	4
VAS Wundschmerz [0-10] /cm ² , V7	1,0	4,3	7,2	4
VAS Wundschmerz [0-10] /cm ² , V8	,5	1,6	7,1	4
VAS Wundschmerz [0-10] /cm ² , FU 4w.	1,9	2,5	7,5	4
VAS Wundschmerz [0-10] /cm ² , FU 12w.	2,6	5,6	8,7	4

17.2 Ergebnisse Sicherheit

All 12 dokumentierten AEs (bei 3 Patienten) waren nicht schwerwiegend, von geringer/moderater Intensität und ohne nachhaltigen Einfluss auf die gesundheitliche Situation der Patienten. Für die kursiv ausgewiesenen 4 AEs wurde ein Kausalzusammenhang mit dem IMP für möglich erachtet, da bereits in der deutschen SmPC derartige Nebenwirkungen für Adalimumab benannt sind.

Tab: AEs reported per patient

Pat-ID	no. of AEs	
	p.pt.	all AEs p.pt.
2	4	Pruritus , Thorax pain, Dyspnea, Urobilinogen ¹
3	4	Erysipelas , Gamma GT increased, Fever , Chills
4	–	
5	4	Protein total abnormal, Erythrocytes abnormal, Pain in thigh ² , Leg discomfort ³

¹ Kausalitätsbewertung nicht verfügbar

² Outcome unbekannt

³ Outcome unbekannt

18 Schlussfolgerung

Aufgrund des vorzeitigen Studienabbruchs nach nur 4 Patienten mit erfolgter Studienintervention lassen sich weder zur Wirksamkeit noch zur Sicherheit oder zum Nutzen-Risiko-Verhältnis valide Einschätzungen vornehmen.

CONSORT Flow