

Sponsor	InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH Von-Humboldt-Straße 1, 64646 Heppenheim		
Handelsname	ProAngiol Saft 2 mg/ml (identisch zu Syprol® 10 mg/5 ml Oral Solution)		
Wirksamer Bestandteil	Propranololhydrochlorid		
Titel der Studie	Multizentrische, prospektive, einarmige Phase III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit einer oralen Therapie mit Propranolol (ProAngiol Saft; 2 mg/kg KG/d mit fakultativer Dosiserhöhung auf 3 mg/kg KG/d) bei Säuglingen im Alter von 4 Wochen bis 11 Monaten mit schweren, proliferierenden Hämangiomen		
EudraCT-Nr.	2010-019754-41		
Prüfzentrum	9 spezialisierte Kliniken in Deutschland		
Prüfungszeitraum	Datum des ersten Patienteneinschlusses:	02.11.2010	
	Datum des letzten Studienabschlusses:	15.09.2011	
Klinische Phase	Phase III		
Ziel der Prüfung	Prüfung der Wirksamkeit der Propranolol-Therapie bei Säuglingen mit therapiebedürftigen, proliferierenden Hämangiomen.		
Methodik	Prospektive, einarmige, multizentrische, offene Phase III-Studie		
Anzahl der Patienten	Geplant:	N=60	
	▪ Screened:	N=69	
	▪ Randomisiert:	N=68	
	Completers:	N=66	
Diagnose und wesentliche Einschlusskriterien	Proliferierendes Hämangiom mit Bedarf einer systemischen Therapie, welches nicht durch Kryotherapie oder gepulsten Farbstoff-Laser erfasst werden kann und daher für eine Propranololbehandlung vorgesehen ist Alter: > 28 Tage und < 12 Monate		

Wichtigste Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hämangiome, die (alle) durch Kryotherapie oder gepulsten Farbstofflaser erfolgreich behandelt werden können ▪ Früh- und Neugeborene < 4 Wochen ▪ Kleinkinder > 12 Monate ▪ Ehemalige) Frühgeborene < 33 Schwangerschaftswochen ▪ Angeborene Fehlbildungen des Herzens mit Kontraindikationen gegen β-Blocker ▪ Manifeste Herzinsuffizienz ▪ Schock ▪ AV-Block I. – III. Grades ▪ Sinusknoten-Syndrom (sick sinus syndrome) oder sinuatrialer Block ▪ Bradykardie (Ruhepuls vor Behandlungsbeginn < 90 Schläge pro Minute) ▪ Hypotonie (systolischer Blutdruck 2. Lebensmonat (LM): < 75 mmHg, 3. LM: < 77 mmHg, ab 4. LM: < 78 mmHg) ▪ Phäochromozytom ▪ Schwere Nierenfunktionsstörung ▪ Schwere Leberfunktionsstörung, die nicht durch ein Leberhämangiom bedingt ist ▪ Azidose ▪ Hyperkaliämie (> 5.8 mmol/L) ▪ Störung der Blutzuckerregulation oder Hypoglykämien (zweimalig < 50 mg/dL in den letzten 14 Tagen) ▪ Bronchiale Hyperreagibilität (z.B. bei obstruktiver Bronchitis bzw. Asthma bronchiale) ▪ Schwere Überempfindlichkeitsreaktion in der Anamnese ▪ Bestehende systemische Dauer-Kortikoidtherapie über der Cushingschwelle ▪ Bestehende systemische Betablockertherapie ▪ Hochdosis-Kortikoidtherapie über mehr als 1 Woche in den letzten 4 Wochen ▪ Systemische oder intraläsionale Hämangiomtherapie mit Kortikoiden, Vincristin oder Interferon in den letzten 4 Wochen ▪ Betablocker-Hämangiomtherapie in der Anamnese ▪ Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Propranololhydrochlorid, anderen Beta-rezeptorblockern, Methyl-4-hydroxybenzoat, Propyl-4-hydroxybenzoat oder einem der sonstigen Bestandteile der Prüfmedikation ▪ Begleitmedikation, die mit Propranolol zu relevanten Wechselwirkungen führen kann (intravenöse Applikation von Calciumantagonisten vom Verapamil- und Diltiazemtyp oder anderen Antiarrhythmika (wie Disopyramid), MAO-Hemmstoffe, ausgenommen selektive MAO-B-Hemmstoffe) ▪ Unfähigkeit der Eltern, die Studienanweisungen zu verstehen oder zu erfüllen ▪ Offensichtliche Unzuverlässigkeit oder fehlende Kooperationsbereitschaft der Eltern
Prüfpräparat	ProAngiol Saft 2 mg/mL (Propranolol)
Dosis	Initial 0.5 mg/kg KG/Tag, Erhöhung auf 1 mg/kg KG/Tag und auf die Erhaltungsdosis 2 mg/kg KG/Tag, jeweils in 3 Einzeldosen. Fakultativ Dosiserhöhung auf 3 mg/kg KG/Tag. Ausschleichen mit 1 und 0.5 mg/kg KG/Tag in 3 ED an den letzten 2 Tagen.
Anwendungsform	Saft
Dauer der Behandlung	6 Monate (181 Tage)

Zielkriterien der Auswertung

Wirksamkeitskriterien

Primäres Zielkriterium

1. Nachhaltiger Proliferationsstopp des Hämangioms innerhalb von 4 Wochen nach Therapiebeginn **und**
2. klinisch relevante Besserung des Hämangioms bei Therapieende

Sekundäre Zielkriterien

Therapieerfolg (%) zu allen Kontrollzeitpunkten (Tag 3, 15, 29, 91 und 181 nach Wirksamkeitsbewertung durch den Prüfarzt sowie den 2. Befunder)

Wirksamkeit als Anteil Patienten mit "Proliferation", "Proliferationsstopp", "leichter Besserung", "deutlicher Besserung" sowie "Rückbildung (ggf. mit Residuen)" des (Index-) Hämangioms (%) zu allen Kontrollzeitpunkten (nach Wirksamkeitsbewertung durch den Prüfarzt sowie den 2. Befunder)

Hämangiom-Score HäS (bei multiplen Hämangiomen, des Index-Hämangioms) und Differenz zu Baseline zu allen Kontrollzeitpunkten

Hämangiom-Score-Einzelscores (Farbe, Oberflächenbeschaffenheit, Prallheit, Tiefenausdehnung und Organbeteiligung) und Differenz zu Baseline zu allen Kontrollzeitpunkten

Maximale metrische körpergrößenkorrigierte Hämangiomausdehnung (Index-Hämangiom) und Verhältnis zu Baseline zu allen Kontrollzeitpunkten

Maximale Tiefe Hämangiom (Index-Hämangiom, Ultraschall) und Verhältnis zu Baseline zu allen Kontrollzeitpunkten

Bei multiplen Hämangiomen: Wirksamkeit multiple Hämangiome als Anteil der Patienten mit "Proliferation", "Proliferationsstopp", "leichter Besserung", "deutlicher Besserung" sowie "Rückbildung (ggf. mit Residuen)" und Therapieerfolg über alle Hämangiome zu allen Kontrollzeitpunkten

Zeitpunkt des Therapieerfolges, als erstmaliger Nachweis eines Therapieerfolges gemäß Definition (durch den Prüfarzt sowie den 2. Befunder)

Patienten mit nachhaltigem Proliferationsstopp als Anteil Patienten mit zumindest "Proliferationsstopp"-Bewertung des (Index-) Hämangioms in der Wirksamkeitsbewertung und ohne bei nachfolgenden Visiten auftretende "Proliferation" (%), zu allen Kontrollzeitpunkten (nach Wirksamkeitsbewertung durch den Prüfarzt sowie den 2. Befunder)

Zeitpunkt des nachhaltigen Proliferationsstopps als erstmaligen Nachweises zumindest eines "Proliferationsstopps" des (Index-) Hämangioms in der Wirksamkeitsbewertung ohne bei nachfolgenden Visiten auftretende "Proliferation" (durch den Prüfarzt sowie den 2. Befunder)

Sicherheitskriterien

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse nach Art, System Organ Class, Schweregrad und Kausalität

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Art, System Organ Class und Kausalität

Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Dropout-Häufigkeit und -Gründe

Akzeptanz / ausreichende Schmackhaftigkeit der Prüfmedikation

Zielkriterien der Auswertung

Sicherheitskriterien [Fortsetzung]	Sicherheit Blutdruckänderung (systolisch) und Herzfrequenzänderung bei der letzten Messung während des initialen Klinikaufenthaltes und bei Therapieende in Bezug zum Baselinewert vor Therapiebeginn Blutzuckeränderung bei der letzten Messung während des initialen Klinikaufenthaltes in Bezug zum Baselinewert vor Therapiebeginn
Statistische Methoden	Intervallexklusion des Wertes 0.7 aus dem 95%-Konfidenzintervall der beobachteten Therapieerfolgsrate 95%-Konfidenzintervalle nach Pearson und Clopper Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

Ergebnisse zur Wirksamkeit

Im Intention-to-treat-Kollektiv (68 Patienten, Alter 4-42 Wochen, Median 15,5 Wochen, 66% weiblich) wird in 65/68 Fällen (95.6%; 95%-Konfidenzintervall [87.6% | 99.1%]) ein **Therapieerfolg** erzielt. Diese Rate liegt mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0.0001$ oberhalb 70%. Die Per-Protocol-Analyse bestätigt mit einer Erfolgsrate von 57/59 Fällen (96.6%; 95%-Konfidenzintervall [88.3% | 99.6%]) das Ergebnis der ITT-Analyse.

In nur einem Falle ist der Therapieerfolg durch den Prüfarzt und den 2. Befunder different beurteilt worden; der Prüfarzt stimmte nach Diskussion des Falls dem Urteil des 2. Befunders (kein Therapieerfolg) zu.

Die **Wirksamkeit** wird bei Abschluss der Behandlung an Tag 181 im ITT-Kollektiv wie folgt beurteilt:

Urteil	Prüfarzt	2. Befunder
Proliferation	–	–
Proliferationsstopp	1 (1.5%)	2 (3.0%)
leichte Besserung	1 (1.5%)	–
deutliche Besserung	24 (35.8%)	29 (43.3%)
Rückbildung	41 (61.2%)	36 (53.7%)
fehlende Angabe	1	1

Die Urteile beider Befunder stimmen in 48 Fällen überein, wobei im Falle der Abweichung 13 günstigere Urteile durch den Prüfarzt und 7 günstigere Urteile durch den 2. Befunder abgegeben werden.

Der **Hämangiom-Score** nimmt im ITT-Kollektiv im Mittel \pm SD von 9.01 ± 2.85 (A0) über 4.41 ± 2.79 an Tag 29 auf 1.43 ± 2.16 Punkte (T 181) ab. Die Rate der Abnahmen des Scores beträgt bereits 88.2% an Tag 3 (95%-Konfidenzintervall [78.1% | 94.8%]). Die Rate der Normalisierungen, d.h. Abnahmen auf den Schweregrad 0, betragen für Oberflächenbeschaffenheit, Prallheit, Tiefenausdehnung und Organbeteiligung $> 80\%$. Für die Farbe des Hämangioms wird in 47.1% eine Normalisierung und in weiteren 51.5% eine Abblassung ermittelt.

Die **maximale metrische Ausdehnung** nimmt im ITT-Kollektiv im Mittel \pm SD von 2.90 ± 3.34 cm auf 1.27 ± 1.69 cm ab. Hohe Besserungsraten $\geq 70\%$ werden ab Tag 15 registriert. Die **maximale Tiefenausdehnung** nimmt im ITT-Kollektiv von 6.82 ± 5.48 mm auf 1.50 ± 2.72 mm ab. Hohe Besserungsraten $\geq 70\%$ werden ab Tag 3 ermittelt.

Die medianen Zeitpunkte des Therapieerfolges betragen für beide Befunder

Besserung oder Rückbildung	:	Tag 3
deutliche Besserung oder Rückbildung	:	Tag 29
Rückbildung	:	Tag 181.

Bereits an Tag 3 wurde für alle Patienten ein Proliferationsstopp erreicht.

Dosiserhöhungen aufgrund mangelnder Wirksamkeit (von 2 mg/kg auf 3 mg/kg/Tag) wurden nur bei 3 Patienten (4.4%) notwendig.

Ergebnisse zur Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse sind in 57 Fällen (83.8%) registriert worden. Individuell werden 1 – 12 verschiedene Preferred Terms (PTs) genannt, was zu insgesamt 199 PT-Nennungen führt. Vor allem sind die System Organ Classes (SOCs)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	:	N=40	(58.8%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	:	N=25	(36.8%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	:	N=18	(26.5%)
▪ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	:	N=15	(22.1%)

frequentierte werden (weitere SOC's < 20%). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen finden sich in 17 Fällen (25.0%), vor allem Hypotonie (N=8; 11.8%) und Bronchitis (N=4; 5.9%).

Während der Behandlung mit ProAngiol sind 7 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei 6 Patienten aufgetreten. Ein Kausalzusammenhang mit der Prüfmedikation wird in 3 Fällen angenommen (Hypoglykämie; Atemwegsinfekt / Bronchitis; Bronchitis). Andere signifikante unerwünschte Ereignisse (Therapieabbruch wegen UE, Begleittherapie wegen UE) – neben SUEs – sind in 39 Fällen beobachtet worden; ein Kausalzusammenhang wird hierunter in 5 Fällen angenommen.

Der Blutzuckerwert nimmt am 1. Therapietag marginal zu, diese Änderung ist aber bereits am 2. und 3. Tag rückläufig. Nach 4 Wochen liegt der Blutzuckerwert im Mittel geringfügig unter dem Ausgangsniveau.

Die weiteren Laborparameter weisen keine wesentlichen Veränderungen auf. Es werden im gesamten Verlauf des Labor-Monitorings keine signifikanten Veränderungen registriert.

In den ersten Behandlungstagen werden heterogene Veränderungen der Kreislaufparameter registriert. Am Ende des Klinikaufenthalts werden Abnahmen des Blutdrucks um 8.0 ± 14.6 mmHg systolisch und 5.1 ± 17.0 mmHg diastolisch sowie Abnahmen der Herzfrequenz beobachtet. Bis Therapieende übersteigt der Blutdruck geringfügig das Ausgangsniveau, die Herzfrequenz nimmt im Mittel weiter leicht ab. Die Sauerstoffsättigung zeigt eine marginale Abnahme von $99.1 \pm 2.7\%$ auf $98.8 \pm 1.2\%$.

Insgesamt kann die Anwendung von Propranolol in der verwendeten Dosis von vornehmlich 2.0 mg/kg/Tag als sicher eingestuft werden.

Schlussfolgerungen

In dieser GCP-konformen Phase III-Studie kann die Erfahrung hoher Erfolgsraten der Behandlung proliferierender Hämangiome mit Propranolol Saft mit einer Enddosierung von (bis zu) 2.0 mg/kg/Tag, die durch umfangreiche Fallberichte gewonnen worden ist, in einem prospektiven Studiendesign bestätigt werden. Der Therapieerfolg, definiert als Proliferationsstopp innerhalb von 4 Wochen und klinisch relevante Besserung nach 6 Monaten, kann in übereinstimmender Bewertung durch 2 unabhängige Befunder in 65/68 Fällen (95.6%; 95%-Konfidenzintervall [87.6% | 99.1%]) erzielt werden. Die Studienhypothese eines mindestens 70%-igen Therapieerfolgs konnte damit in hochsignifikanter Form bestätigt werden ($p < 0.0001$). Gemäß Prüfplan vorgesehene Dosiserhöhungen von 2 auf 3 mg/kg/Tag aufgrund (initial) mangelnder Wirksamkeit waren nur bei 3 Patienten (4.4%) erforderlich. Die gefundene Therapieerfolgsrate bestätigt sich in den Inzidenzen der Besserung des Hämangiom-Scores, der maximalen (metrischen) Ausdehnung und der maximalen Tiefenausdehnung (Ultraschall). Primärwirkung und Therapieerfolg treten sehr rasch ein. Schon an Tag 3 ist bei allen Patienten ein Proliferationsstopp und im Median darüber hinaus sogar eine Besserung zu beobachten. Die Ergebnisse der Sekundärparameter verhalten sich analog und stützen damit das aus der Anwendung bekannte schnelle Ansprechen der geprüften systemischen Propranolol-Therapie.

Zudem zeigt sich, dass Propranolol Saft in der Dosierung von 2.0 mg/kg/Tag gut verträglich ist. Die Inzidenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen betrug 25.0%. Diese zeigten sich vor allem als Hypotonie (N=8; 11.8%) bzw. als Bronchitis (N=4; 5.9%). Schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden in 3 Fällen registriert: Hospitalisierungen wegen Hypoglykämie, Atemwegsinfekt / Bronchitis bzw. Bronchitis.

Die PROHÄM-Studie stellt eine prospektive Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von oralem Propranololhydrochlorid bei der Behandlung schwerer proliferierender Hämangiome bei Säuglingen im Alter von 4 Wochen bis 11 Monaten dar und belegt eine hervorragende, schnelle und nachhaltige Wirksamkeit bei klar ersichtlichem und gegenüber den für Alternativtherapien verfügbaren Literaturdaten verbessertem Nebenwirkungsprofil (Cremer und Bause 2006; Cremer und Kosel 2008; DDG et al. 2007; Frieden et al. 2005).